



**ESTADO TIROIDEO Y HEMODINÁMICO EN EL RECIÉN  
NACIDO DE PESO EXTREMADAMENTE BAJO:  
Evaluación sistemática del impacto de la función tiroidea y el  
suplemento hormonal precoz sobre la circulación sistémica y  
cerebral.**

**TESIS DOCTORAL**

**Ruth Solana Gracia**





**ESTADO TIROIDEO Y HEMODINÁMICO EN EL RECIÉN  
NACIDO DE PESO EXTREMADAMENTE BAJO: Evaluación  
sistemática del impacto de la función tiroidea y el suplemento  
hormonal precoz sobre la circulación sistémica y cerebral.**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR LA LICENCIADA EN  
MEDICINA DÑA. RUTH SOLANA GRACIA, PARA OPTAR AL GRADO  
DE DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE  
MADRID.

**DIRECTORES DE LA TESIS:**

**DRA. DÑA. ADELINA PELLICER MARTÍNEZ**

Doctora en Medicina y Cirugía.

Médico Adjunto, Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz.

**DR. FERNANDO CABAÑAS GONZÁLEZ**

Doctor en Medicina y Cirugía.

Responsable de la Unidad de Neuroimagen y Hemodinámica Cerebral  
Neonatal. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz.

Profesor Asociado, Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma  
de Madrid.





Dña. Adelina Pellicer Martínez y D. Fernando Cabañas González, Doctores en Medicina y Cirugía, del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz, declaran:

Que el trabajo titulado *“Estado tiroideo y hemodinámico en el recién nacido de peso extremadamente bajo: evaluación sistemática del impacto de la función tiroidea y del suplemento hormonal precoz sobre la circulación sistémica y cerebral”*, presentado por la Licenciada en Medicina Dña. Ruth Solana Gracia para optar al título de Doctor, ha sido enteramente realizado en el Servicio de Neonatología y bajo nuestra supervisión.

Que este trabajo tiene un valor científico indudable al explorar, mediante tecnología no invasiva, la evolución de diferentes parámetros hemodinámicos y de entrega y consumo de oxígeno en el recién nacido de peso extremadamente bajo durante las primeras semanas de vida postnatal, indagando específicamente en la influencia del estado tiroideo sobre dichas variables.

Que ha sido realizado siguiendo el esquema de un trabajo científico sistemático en el que existen hipótesis de trabajo bien definidas, una metodología adecuada para la consecución de los objetivos y que los resultados obtenidos se presentan con claridad y rigor científico.

Que reúne todos los requisitos necesarios para optar al título de Doctor y ser defendida ante el Tribunal correspondiente.

Para que conste, se expide el siguiente certificado.

Madrid, 1 de junio de 2011



Fdo. Adelina Pellicer Martínez



Fdo. Fernando Cabañas González

## AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento más profundo y sincero lo debo a mis padres, Carlos y M<sup>a</sup> Carmen. Ellos me han respaldado hacia el ejercicio de esta apasionante profesión, pero, por encima de todas las cosas, han sido un ejemplo insuperable de dedicación a la familia y al trabajo. Sin duda, no sólo pueden presumir de ser unos excelentes padres sino de ser unos extraordinarios y vitales abuelos.

Son muchos los servicios del Hospital Materno-Infantil La Paz por los que siento gratitud. Al fin y al cabo, allí “nací” como pediatra y cardióloga infantil. Quisiera dar las gracias al Servicio de Neonatología del Hospital Infantil La Paz: al Dr. José Quero y a la Dra. Susana Ares por su interés científico, la puesta en marcha del ensayo clínico internacional *THOP Supplementation* (código 1 R01 NS45109-01 A1) con su complejidad logística y la facilitación de datos imprescindibles para la elaboración de este trabajo. Hago extensivo mi agradecimiento a todo el consorcio del mencionado estudio liderado por el Dr. Edmund F. La Gamma del Regional Neonatal Center Maria Fareri Children’s Hospital, Westchester Medical Center, en Nueva York. Gracias además a todos aquellos profesionales que trabajan en el cuidado de los pacientes, que han permitido su acondicionamiento para la realización de las pruebas y también a aquellos que formaron parte del equipo de recogida y procesamiento de las muestras de sangre para su posterior análisis.

Gracias a todo el Servicio de Cardiología Infantil; en especial a la Dra. M<sup>a</sup> Carmen Castro y al Dr. Federico Gutiérrez-Larraya, que me han ayudado a obtener una base sólida de conocimientos para el desarrollo de esta compleja subespecialidad, y por su respaldo al facilitar un aparato de ecocardiografía para la investigación, pese a su importante carga asistencial y con las molestias que esto haya podido ocasionar.

Gracias a todo el Servicio de Bioestadística: a la Dra. Rosario Madero a cargo de la Unidad; a Elia Pérez por el tedioso trabajo de la organización y el análisis de los datos, que hemos sobrellevado con entusiasmo e ilusión; a Jesús Díez, por su dominio de la informática, incluida la capacidad exterminadora de virus, pero especialmente por su calidad humana y su paciencia; a Belén San José y a Francisco Gayá.

Gracias al Servicio de Análisis clínicos, en concreto a la Dra. Cristina Teruel, por realizar la determinación hormonal tiroidea a lo largo de la segunda fase del estudio y aportar información sobre los tipos de test empleados.

También quiero agradecer su apoyo al personal de la Biblioteca de Ciencias de la Salud del Hospital de Móstoles, del Hospital Ramón y Cajal y del Hospital La Paz, en especial a M<sup>a</sup> Luisa Maquedano.

Gracias a la Dra. Ana Gómez Zamora, por su arte como dibujante y por la dedicación de su escaso tiempo en la ilustración de mi tesis, pero sobretodo por ser una gran compañera de trabajo y mejor amiga.

Y por supuesto, gracias los directores de mi tesis: al Dr. Fernando Cabañas, por sus sabios consejos; y a la Dra. Adelina Pellicer, por su mente ocurrente y capacidad analítica, por su inagotable motivación para la investigación y por la oportunidad que me brindó para llevar a cabo este estudio.

*“La ciencia consiste en sustituir el saber que parecía seguro por una teoría, o sea, por algo problemático”*

**José Ortega y Gasset** (1883-1955) *Filósofo y ensayista español.*



*A Juan  
A Mateo y Alejandro*



# Indice

<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>31</b>
<b>1. Glándula tiroides y vida fetal.....</b>	<b>31</b>
1.1. Desarrollo embriológico, anatómico y funcional.....	31
1.2. Nociones de Fisiología .....	35
1.3. Embarazo: interacción materno-fetal de las hormonas tiroideas .....	39
1.4. Función tiroidea en el periodo neonatal y evolución posterior.....	41
<b>2. Estado de hipotiroxinemia transitoria del prematuro .....</b>	<b>44</b>
2.1. Definición .....	44
2.2. Etiopatogenia .....	47
2.2.1. Inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario.....	48
2.2.2. Aumento de la necesidad de hormonas tiroideas a nivel tisular .....	48
2.2.3. Limitación del funcionamiento y reserva hormonal de la glándula tiroidea .....	48
2.2.4. Interrupción de la transferencia materno-fetal de T <sub>4</sub> .....	49
2.2.5. Persistencia del metabolismo fetal de las hormonas tiroideas .....	49
2.2.6. Coexistencia de enfermedad neonatal no relacionada con el tiroides.....	49
2.2.7. Insuficiente aporte de yodo .....	50
2.2.8. Excesivo aporte de yodo.....	50
2.3. Implicaciones clínicas y pronósticas .....	51
2.4. Estudios sobre el suplemento con hormonas tiroideas (SHT) .....	53
2.4.1. Efectos a nivel respiratorio del SHT.....	53
2.4.2. Efectos del SHT en mortalidad .....	54
2.4.3. Efectos hemodinámicosdel SHT.....	54
2.4.4. Efectos del SHT en el neurodesarrollo .....	55
2.4.5. Efectos del SHT sobre regulación del sistema endocrino .....	56
2.4.6. Efectos del SHT en otros tejidos .....	57
2.5. Similitudes con el síndrome del enfermo eutiroideo.....	59
2.5.1. Definición y fisiopatología.....	59
2.5.2. Estudios de SHT en el síndrome del enfermo eutiroideo .....	60
<b>3. Función tiroidea y el sistema cardiovascular .....</b>	<b>65</b>
3.1. Mecanismos celulares en el miocardiocito y el músculo liso vascular .....	65
3.2. Efectos directos de las hormonas tiroideas sobre el corazón.....	68
3.3. Acción de las hormonas tiroideas sobre la regulación cardiovascular.....	69
<b>4. Valoración hemodinámica no invasiva neonatal.....</b>	<b>71</b>



4.1. Ecocardiografía .....	72
4.1.1. Estudio de dimensiones cardiacas, función ventricular y gasto cardiaco en el paciente prematuro .....	72
4.1.2. Flujo a nivel de la vena cava superior.....	77
4.1.3. Variación de los parámetros ecocardiográficos en función de la modalidad respiratoria en el prematuro .....	79
4.1.4. Valoración ecocardiográfica del paciente hipotiroideo.....	80
4.2. Espectroscopia cercana al infrarrojo de resolución espacial (NIR-SRS) .....	83
<b>JUSTIFICACION DEL ESTUDIO .....</b>	<b>89</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>93</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>97</b>
1. Objetivos principales .....	97
2. Objetivos secundarios-exploratorios .....	97
<b>MATERIAL Y METODOLOGÍA .....</b>	<b>101</b>
1. Tipo de estudio y diseño del mismo.....	101
2. Población de estudio .....	102
2.1. Criterios de inclusión.....	102
2.2. Criterios de exclusión .....	102
3. Descripción del tratamiento .....	103
3.1. FASE 1 .....	103
3.1.1. Grupos de estudio.....	103
3.1.2. Detalles de la administración farmacológica .....	104
3.2. FASE 2 .....	104
3.2.1. Grupos de estudio.....	104
3.2.2. Detalles de la administración farmacológica .....	105
3.3. Tratamientos concomitantes y condiciones para el estudio.....	105
4. Variables de estudio .....	105
4.1. Variables principales de estudio .....	105
4.1.1. Estado hormonal tiroideo .....	105
4.1.2. Valoración ecocardiográfica de las dimensiones cardiacas.....	106
4.1.3. Valoración de la función cardiaca .....	106
4.1.4. Valoración por espectroscopia cercana al infrarrojo de resolución espacial (NIR-SRS) sobre cambios en la perfusión y oxigenación cerebral.....	106
4.2. Variables secundarias .....	107
4.2.1. Datos perinatales y evolución clínica de los pacientes.....	107
4.2.2. Parámetros analíticos y variables clínicas de interés en cada día de estudio	107

4.2.3.	USC cerebral .....	109
<b>5.</b>	<b>Descripción de los métodos de evaluación .....</b>	<b>110</b>
5.1.	Estudio hormonal .....	110
5.1.1.	Procesamiento de la muestra .....	110
5.1.2.	Laboratorios para la determinación hormonal.....	110
5.2.	Ecocardiografía .....	111
5.2.1.	Detalles del equipo empleado .....	111
5.2.2.	Estudio de dimensiones cardíacas y fracción de acortamiento (FAc) .....	111
5.2.3.	Medición del gasto ventricular derecho e izquierdo, y el flujo a vena cava superior	113
5.2.3.1.	Gasto ventricular derecho (GVD).....	113
5.2.4.	Valoración de cortocircuitos .....	120
5.2.5.	Estimación del flujo sistémico y pulmonar en presencia de cortocircuitos	122
5.2.6.	Relación gasto pulmonar / gasto sistémico (Qp/Qs) .....	123
5.2.7.	Cálculo de resistencia vascular sistémica total .....	124
5.2.8.	Estimación de presión pulmonar (PP) .....	124
5.3.	NIR-SRS .....	126
5.3.1.	Detalles del equipo empleado .....	126
5.3.2.	Medición continua de los cambios relativos de volumen sanguíneo cerebral ( $\Delta$ VSC) y de flujo sanguíneo cerebral ( $\Delta$ HbD) .....	128
5.3.3.	Medición continua del índice de oxigenación tisular (TOI) .....	128
5.3.4.	Estimación de la extracción fraccionada de oxígeno (EFO).....	129
<b>6.</b>	<b>Descripción del desarrollo y momentos de estudio.....</b>	<b>130</b>
6.1.	Valoración de los efectos agudos de la administración de hormona tiroidea sobre la función cardíaca y la perfusión y oxigenación órgano-específica (cerebral). Análisis en función de los diferentes esquemas terapéuticos utilizados. ....	130
6.2.	Análisis sistemático de la evolución de las variables principales del estudio a lo largo de las primeras 8 semanas de vida en los RNPEB .....	131
<b>7.</b>	<b>Descripción del método estadístico .....</b>	<b>131</b>
<b>8.</b>	<b>Consideraciones éticas del estudio .....</b>	<b>133</b>
<b>RESULTADOS.....</b>		<b>137</b>
<b>1.</b>	<b>Características generales y evolución de la población de estudio .....</b>	<b>137</b>
1.1.	Antecedentes maternos, embarazo y parto .....	138
1.2.	Características del periodo neonatal inmediato .....	139
1.3.	Evolución neonatal.....	139
1.4.	Seguimiento de la población de estudio .....	141
<b>2.</b>	<b>Estudio de los niveles séricos de hormonas tiroideas .....</b>	<b>142</b>
2.1.	Registro de muestras .....	142
2.2.	Niveles hormonales basales .....	143

2.3.	Evolución de los niveles hormonales .....	144
2.3.1.	Niveles séricos de TSH .....	144
2.3.2.	Niveles séricos de T <sub>4</sub> total .....	145
2.3.3.	Niveles séricos de T <sub>4</sub> libre .....	145
2.3.4.	Niveles séricos de T <sub>3</sub> .....	146
2.4.	Estado hormonal tiroideo de la población de estudio en relación a valores de referencia .....	152
<b>3.</b>	<b>Estudio de las dimensiones cardiacas .....</b>	<b>152</b>
3.1.	Registro de estudios ecocardiográficos .....	152
3.2.	Descripción de dimensiones cardiacas al nacimiento .....	153
3.3.	Evolución de las dimensiones cardiacas.....	154
<b>4.</b>	<b>Estudio de función cardiaca.....</b>	<b>159</b>
4.1.	Registo de estudios ecocardiográficos .....	159
4.2.	Parámetros hemodinámicos basales (M0) .....	159
4.2.1.	FC y TAM .....	159
4.2.2.	Parámetros ecocardiográficos.....	159
4.3.	Evolución de la función cardiaca .....	161
4.3.1.	Evolución de FC yTAM .....	162
4.3.2.	Evolución de parámetros ecocardiográficos I .....	169
4.3.3.	Evolución de parámetros ecocardiográficos II.....	170
<b>5.</b>	<b>Estudios de perfusión-oxigenación cerebral.....</b>	<b>173</b>
5.1.	Registro de estudios de espectroscopía .....	173
5.2.	Valor de TOI y EFO en el momento basal (M0) .....	173
5.3.	Evolución de TOI y EFO.....	174
5.3.1.	TOI .....	174
5.3.2.	EFO .....	174
<b>6.</b>	<b>Estudio de los efectos agudos de la administración de hormonas tiroideas sobre las variables de hemodinámica sistémica y la perfusión-oxigenación cerebral</b>	<b>176</b>
6.1.	Parámetros ecocardiográficos .....	176
6.1.1.	Parámetros ecocardiográficos I.....	176
6.1.2.	Parámetros ecocardiográficos II .....	177
6.2.	Perfusión-oxigenación cerebral.....	183
<b>7.</b>	<b>Impacto de los niveles hormonales tiroideos en la hemodinámica sistémica.</b>	<b>186</b>
7.1.	Niveles hormonales tiroideos y estructura cardiaca.....	186
7.2.	Niveles hormonales y función hemodinámica.....	188
7.2.1.	Niveles hormonales y FC / TAM.....	188
7.2.2.	Niveles hormonales y parámetros ecocardiográficos I.....	188
7.2.3.	Niveles hormonales y parámetros ecocardiográficos II .....	189

8. Impacto de los niveles hormonales tiroideos en la perfusión y oxigenación cerebral.....	190
9. Relación entre parámetros ecocardiográficos y parámetros de perfusión cerebral.....	191
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>195</b>
1. Pacientes .....	196
2. Evaluación del estado tiroideo .....	198
3. Estudio de la estructura y función cardíaca .....	202
4. Estudio de la perfusión y oxigenación cerebral.....	211
5. Estudio de los efectos agudos de la administración de hormonas tiroideas ..	213
6. Impacto de los niveles hormonales tiroideos en la hemodinámica sistémica.	217
7. Impacto de los niveles hormonales sobre la perfusión/oxigenación cerebral	219
8. Relación entre los parámetros de función cardíaca y la perfusión/oxigenación cerebral.....	220
9. Conflicto de intereses.....	220
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>223</b>
<b>RESUMEN / ABSTRACT .....</b>	<b>227</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>235</b>
<b>BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA .....</b>	<b>271</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>287</b>
ANEXO I. Hormonas tiroideas. Unidades de medida y conversión.....	287
ANEXO II. Niveles de clasificación del cuidado neonatal. ....	288
ANEXO III. Consentimiento informado para la fase 1 del estudio.....	290
ANEXO IV. Consentimiento informado para la fase 2 del estudio .....	295



## Índice de Tablas

TABLA 1. Valores medios de T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub> , T <sub>3</sub> libre, T <sub>4</sub> libre, TSH y TBG desde el nacimiento hasta la edad adulta <sup>26</sup> .....	43
TABLA 2. Prevalencia de la hipotiroxinemia transitoria del prematuro según diferentes definiciones. ....	45
TABLA 3. Factores que determinan la función tiroidea en el paciente pretérmino <sup>3</sup> . 48	
TABLA 4. Hipotiroxinemia transitoria del prematuro: efectos clínicos.....	52
TABLA 5. Estudios publicados acerca de los efectos del suplemento hormonal en el Hipotiroidismo Transitorio del Prematuro. ....	58
TABLA 6A. Estudios sobre SHT en el síndrome del enfermo eutiroideo del adulto. 63	
TABLA 6B. Estudios sobre SHT en el síndrome del enfermo eutiroideo del paciente pediátrico.....	64
TABLA 7. Efectos de las hormonas tiroideas sobre la codificación genética de proteínas cardíacas <sup>67,163,164</sup> .....	66
TABLA 8A. Dimensiones cardíacas en relación a la madurez y la edad postnatal en el paciente prematuro <sup>218</sup> .....	73
TABLA 8B. Dimensiones cardíacas en relación con peso al nacimiento y edad postnatal en el paciente prematuro <sup>218</sup> . ....	74
TABLA 8C. Incremento de las dimensiones cardíacas en el paciente prematuro a lo largo de los primeros 7 y 28 días de vida <sup>218</sup> .....	74
TABLA 9A. Dimensiones de ventrículo izquierdo en pacientes entre 25 y 29 semanas de edad gestacional en los primeros 28 días de vida <sup>219</sup> .....	75
TABLA 9B. Incremento del tamaño ventricular izquierdo en pacientes prematuros a lo largo de los primeros 28 días de vida <sup>219</sup> . ....	75
TABLA 10. Valores de referencia de los parámetros principales en el estudio del flujo de vena cava superior durante las primeras 48h de vida <sup>235</sup> .....	78
TABLA 11. Análisis de la reproducibilidad intraobservador para el cálculo de GVD, GVI y FVCS.....	118
TABLA 11A. Datos para el análisis de reproducibilidad para el cálculo de GVD y GVI.....	118
TABLA 11B. Datos para el análisis de reproducibilidad para el cálculo de FVCS	118
TABLA 13. Distribución de la muestra. ....	137

<b>TABLA 14. Momentos de estudio.....</b>	<b>137</b>
<b>TABLA 15. Antecedentes maternos, embarazo y parto.....</b>	<b>138</b>
<b>TABLA 16. Población de estudio: Somatometría, datos de reanimación y situación cardiorrespiratoria en primeras horas de edad postnatal.....</b>	<b>139</b>
<b>TABLA 17. Evolución neonatal de la población de estudio.....</b>	<b>140</b>
<b>TABLA 18. Hallazgos en USC. ....</b>	<b>141</b>
<b>TABLA 19. Casuística de las muestras hormonales para cada momento de estudio. ....</b>	<b>143</b>
<b>TABLA 20. Valores basales de las hormonas tiroideas.....</b>	<b>144</b>
<b>TABLA 21. Cambio medio estimado e IC95% de los niveles plasmáticos de TSH en los diferentes momentos de estudio respecto al basal (M0) según intervención. Diferencia media estimada e IC95% entre grupos de intervención para cada momento de estudio.....</b>	<b>148</b>
<b>TABLA 22. Cambio medio estimado e IC95% de los niveles plasmáticos de T<sub>4</sub> total en los diferentes momentos de estudio respecto al basal (M0) según intervención. Diferencia media estimada e IC95% entre grupos de intervención para cada momento de estudio.....</b>	<b>149</b>
<b>TABLA 23. Cambio medio estimado e IC95% de los niveles plasmáticos de T<sub>4</sub> libre en los diferentes momentos de estudio respecto al basal (M0) según grupo de intervención. Diferencia media estimada e IC95% entre grupos de intervención para cada momento de estudio. ....</b>	<b>150</b>
<b>TABLA 24. Cambio medio estimado e IC95% de los niveles plasmáticos de T<sub>3</sub> en los diferentes momentos de estudio respecto al basal (M0) según grupo de intervención. Diferencia media estimada e IC95% entre grupos de intervención para cada momento de estudio.....</b>	<b>151</b>
<b>TABLA 25. Porcentaje de pacientes con valores de hormonas tiroideas por debajo del nivel ideal<sup>102</sup> en función de la administración o no de SHT. ....</b>	<b>152</b>
<b>TABLA 26. Casuística de los estudios la ecocardiográficos.....</b>	<b>153</b>
<b>TABLA 27. Estudio de las dimensiones cardiacas al nacimiento. ....</b>	<b>154</b>
<b>TABLA 28. Medidas de dimensiones cardiacas para cada momento de estudio. ...</b>	<b>156</b>
<b>TABLA 29. Incremento de las dimensiones cardiacas para cada momento de estudio respecto al valor basal. ....</b>	<b>157</b>
<b>TABLA 30. Valores basales de frecuencia cardiaca y tensión arterial. ....</b>	<b>159</b>
<b>TABLA 31. Función cardiaca basal (M0). Parámetros ecocardiográficos I.....</b>	<b>160</b>

<b>TABLA 32. Función cardiaca por ecocardiografía en el momento basal (M0). Parámetros ecocardiográficos II. ....</b>	<b>161</b>
<b>TABLA 33. Estudio comparativo del diámetro de la unión sinotubular según cohorte y grupo de intervención. ....</b>	<b>162</b>
<b>TABLA 34. Casuística de NIR-SRS para cada momento de estudio. ....</b>	<b>173</b>
<b>TABLA 35. Valores basales de TOI y EFO.....</b>	<b>173</b>
<b>TABLA 36. Relación entre niveles hormonales y estructura cardiaca. ....</b>	<b>187</b>
<b>TABLA 37. Relación entre niveles hormonales y frecuencia cardiaca (FC) o tensión arterial media (TAM). ....</b>	<b>188</b>
<b>TABLA 38. Relación entre niveles hormonales y parámetros ecocardiográficos I. ....</b>	<b>189</b>
<b>TABLA 40. Relación entre los niveles hormonales y parámetros de perfusión cerebral. ....</b>	<b>190</b>





## Indice de Figuras

<b>FIGURA 1. Desarrollo embriológico de la glándula tiroides. ....</b>	<b>31</b>
<b>FIGURA 2. Origen embrionario y trayecto de los primordios de las glándulas derivadas de las bolsas faríngeas y del suelo de la faringe.....</b>	<b>32</b>
<b>FIGURA 3. Niveles de yodotironinas, TSH y TBG en cordón umbilical y suero materno de la semana 23 a la 42.....</b>	<b>34</b>
<b>FIGURA 4. Síntesis y almacenamiento de las hormonas tiroideas. ....</b>	<b>36</b>
<b>FIGURA 5. Vías de desyodación de las hormonas tiroideas. ....</b>	<b>38</b>
<b>FIGURA 6. Cambios en el eje hipofiso-tiroideo durante el embarazo. ....</b>	<b>39</b>
<b>FIGURA 7. Niveles hormonales en el paciente pretérmino durante el primer mes de vida.....</b>	<b>46</b>
<b>FIGURA 8. Mecanismos celulares de acción de T<sub>3</sub> sobre el miocardiocito. ....</b>	<b>68</b>
<b>FIGURA 9. Acción de las hormonas tiroideas sobre el sistema cardiovascular.....</b>	<b>70</b>
<b>FIGURA 10. Ventana óptica para diversos cromóforos. ....</b>	<b>86</b>
<b>FIGURA 11. Equipamiento para la realización de ecocardiografía. ....</b>	<b>111</b>
<b>FIGURA 12. Estudio de las dimensiones cardiacas mediante modo-M sobre imagen bidimensional de ambos ventrículos tomada en plano paraesternal eje largo.....</b>	<b>112</b>
<b>FIGURA 13. Estudio ecocardiográfico para el cálculo del gasto ventricular derecho. ....</b>	<b>113</b>
<b>FIGURA 14. Estudio ecocardiográfico para el cálculo del gasto ventricular izquierdo. ....</b>	<b>114</b>
<b>FIGURA 15. Estudio ecocardiográfico para el cálculo del flujo de vena cava superior. ....</b>	<b>116</b>
<b>FIGURA 16. Imagen ecocardiográfica de foramen oval permeable. ....</b>	<b>120</b>
<b>FIGURA 17. Valoración ecocardiográfica del tamaño y repercusión hemodinámica del conducto arterioso. ....</b>	<b>121</b>
<b>FIGURA 18. Circulación en el paciente prematuro y lugares de medición del gasto cardiaco por ecocardiografía. ....</b>	<b>123</b>
<b>FIGURA 19. Ecocardiografía para la estimación de la presión pulmonar mediante la insuficiencia tricuspídea (IT). ....</b>	<b>125</b>

<b>FIGURA 20. Ecocardiografía para la estimación de la presión pulmonar mediante gradiente transductal. ....</b>	<b>126</b>
<b>FIGURA 21. Equipamiento para NIR-SRS. ....</b>	<b>127</b>
<b>FIGURA 22. Diagrama de flujo de pacientes que representa el seguimiento de la población en relación a los diferentes momentos de estudio. ....</b>	<b>142</b>
<b>FIGURA 23. Evolución en el tiempo de los niveles plasmáticos de TSH según intervención. Valor medio estimado e intervalo de confianza al 95 % (IC95 %). ....</b>	<b>148</b>
<b>FIGURA 24. Evolución en el tiempo de los niveles plasmáticos de T<sub>4</sub> total según intervención. Valor medio estimado e intervalo de confianza al 95 % (IC95 %) ....</b>	<b>149</b>
<b>FIGURA 25. Evolución en el tiempo de los niveles plasmáticos de T<sub>4</sub> libre según intervención. Valor medio estimado e intervalo de confianza al 95 % (IC95 %) ....</b>	<b>150</b>
<b>FIGURA 26. Evolución en el tiempo de los niveles plasmáticos de T<sub>3</sub> según grupo de intervención. Valor medio estimado e intervalo de confianza al 95 % (IC95 %) ....</b>	<b>151</b>
<b>FIGURA 27. Análisis comparativo de la evolución de las dimensiones cardiacas según grupo de intervención. ....</b>	<b>158</b>
<b>FIGURA 28. Evolución de la frecuencia cardiaca (FC) y tensión arterial media (TAM) entre grupos de intervención. ....</b>	<b>163</b>
<b>FIGURA 29. Evolución del gasto ventricular derecho (GVD) y del gasto ventricular izquierdo (GVI) entre grupos de intervención. ....</b>	<b>164</b>
<b>FIGURA 31. Evolución de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FAC) y de la relación entre presión pulmonar y presión sistémica (PP/PS) entre grupos de intervención. ....</b>	<b>166</b>
<b>FIGURA 32. Evolución del flujo pulmonar y sistémico entre grupos de intervención. ....</b>	<b>167</b>
<b>FIGURA 33. Evolución de la relación entre el flujo pulmonar y aórtico (Qp/Qs) y de la resistencia vascular sistémica total (RVST) entre grupos de intervención. ....</b>	<b>168</b>
<b>FIGURA 34. Impacto de la modalidad de ventilación mecánica en la función cardiaca. ....</b>	<b>172</b>
<b>FIGURA 35. Evolución de TOI Y EFO. ....</b>	<b>175</b>
<b>FIGURA 36. Estudio de los efectos agudos de la administración de SHT sobre el gasto ventricular derecho (GCD) y el gasto ventricular izquierdo (GVI). ....</b>	<b>178</b>
<b>FIGURA 37. Estudio de los efectos agudos de la administración de SHT sobre el flujo de vena cava superior (FVCS) y la resistencia vascular del hemicuerpo superior (RVHS). ....</b>	<b>179</b>

<b>FIGURA 38. Estudio de los efectos agudos de la administración de SHT sobre la fracción de acortamiento (FAC) y la presión pulmonar (PP/PS). .....</b>	<b>180</b>
<b>FIGURA 39. Estudio de los efectos agudos de la administración de SHT sobre el flujo pulmonar y el flujo sistémico. ....</b>	<b>181</b>
<b>FIGURA 40. Estudio de los efectos agudos de la administración de SHT sobre la relación entre el flujo pulmonar y el flujo sistémico (<math>Q_p/Q_s</math>) y la resistencia vascular sistémica total (RVST). ....</b>	<b>182</b>
<b>FIGURA 41. Efecto agudo de la administración de SHT sobre volumen sanguíneo cerebral (<math>\Delta VSC</math>), flujo sanguíneo cerebral (<math>\Delta HbD</math>) y frecuencia cardíaca (FC). ....</b>	<b>184</b>
<b>FIGURA 42. Efecto agudo de la administración de SHT sobre el índice de oxigenación tisular (TOI) y la extracción fraccionada de oxígeno (EFO). ....</b>	<b>185</b>



## ABREVIATURAS

### A

AD: Aurícula derecha.

AEMPS: Asociación Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

AI: Aurícula izquierda.

AMPc: Monofosfato de adenosina cíclico.

Ao: Aorta.

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.

AV: Aurículoventricular.

### B

BCP: *Bypass* cardiopulmonar.

BPEG: Bajo peso para la edad gestacional.

### C

CEIC: Comisión de Ética en Investigación Clínica.

CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea (*Continuous Positive Airway Pressure*).

### D

2D: Bidimensional.

D1: Enzima desyodasa tipo 1.

D2: Enzima desyodasa tipo 2.

D3: Enzima desyodasa tipo 3.

DBP: Displasia broncopulmonar.

DE: Desviación estándar.

DO: Densidad óptica.

DPF: Factor diferencial de recorrido (*Differential Pathlength Factor*).

DVI: Diámetro del ventrículo izquierdo.

DVItd: Diámetro del ventrículo izquierdo telediastólico.

DVIts: Diámetro del ventrículo izquierdo telesistólico.

### F

FAc: Fracción de acortamiento.

FC: Frecuencia cardíaca.

FE: fracción de eyección.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FiO<sub>2</sub>: Fracción de oxígeno en el aire inspirado (*Fraccional inspired Oxygen*).

FIV: Fertilización *in vitro*.

FVCS: Flujo de vena cava superior.

### G

GVD: Gasto ventricular derecho.

GVI: Gasto ventricular izquierdo.

### H

$\Delta$ HbD: Diferencia entre hemoglobina oxidada y hemoglobina reducida, estimador por NIR-SRS del flujo sanguíneo cerebral.

HCG: Gonadotropina coriónica humana (*Human Chorionic Gonadotropin*).

HULP: Hospital Universitario La Paz.

## I

I: Símbolo químico del yodo.

IT: Insuficiencia tricuspídea.

iv: Intravenoso.

## L

L-T<sub>4</sub>: Levotiroxina.

## M

MCT: Transportador monocarboxilado (*Monocarboxilated Transporter*).

MHz: Megahercio.

## N

NEC: Enterocolitis necrotizante (*Necrotizing Enterocolitis*).

NIR-SRS: Espectroscopia cercana al infrarrojo de resolución espacial (*Near Infrared Spatially Resolved Spectroscopy*).

## O

O<sub>2</sub>Hb.: Oxihemoglobina.

OATP: Proteína transportadora de anión orgánico (*Organic Anion Transporter Protein*).

## P

PAEG: Peso adecuado para la edad gestacional.

PAPs: Presión arterial pulmonar sistólica.

PAVD: Pared anterior del ventrículo derecho.

PCO<sub>2</sub>: Presión parcial de monóxido de carbono.

PEEP: Presión positiva al final de la espiración (*Positive End Expiratory Pressure*).

PPE: Periodo de preyección.

pH: Logaritmo negativo del ión hidrógeno activo.

PO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno.

PP: Presión pulmonar.

PPs: Presión pulmonar sistólica.

ppm: Partes por millón.

PPVI: Pared posterior del ventrículo izquierdo.

PS: Presión sistémica.

## Q

Q: Flujo sanguíneo (*volumen/tiempo*).

Qp/Qs: Relación entre el flujo pulmonar y el sistémico.

## R

RHb.: Deoxihemoglobina.

RNPEB: Recién nacido de peso extremadamente bajo.

ROP: Retinopatía del prematuro (*Retinopathy of Prematurity*).

rT<sub>3</sub>: T<sub>3</sub> reversa (*reverse T<sub>3</sub>*).

RVHS : Resistencia vascular del hemicuerpo superior.

RVST: Resistencia vascular sistémica total.

RXR: Receptor de retinoide X (*Retinoid X Receptor*).

## S

SaO<sub>2</sub>: Saturación arterial de oxígeno.  
SvO<sub>2</sub>: Saturación venosa de oxígeno.  
SIV: Septo interventricular.  
SHT: Suplemento hormonal tiroideo.  
SNC: Sistema nervioso central.

## T

T<sub>4</sub>: Tetrayodotironina o Tiroxina.  
T<sub>3</sub>: Triyodotironina.  
TA: Tensión arterial.  
TAM: Tensión arterial media.  
TBG: Globulinatransportadora de tiroxina (*Thyroxin Binding Globulin*).  
td: Telediástole.  
TE: Tiempo de eyección.  
THb.: Hemoglobina total  
TOI: Índice de oxigenación tisular (*Tisular Oxygen Index*).  
TPO: Tioperoxidasa.  
TRs:Receptores de hormonas tiroideas (*Thyroid Hormone Receptor*).  
TREs: Elementos de respuesta a las hormonas tiroideas.  
TRH: Hormona liberadora de Tirotrofina (*Thyrotropin Releasing Hormone*).  
ts: Telesístole.  
TSH: Hormona tiroestimulante o Tirotrofina (*Thyroid Stimulating Hormone*).

## U

UI: Unidad internacional.  
USC: Ultrasonografía cerebral.  
UST: Unión sinotubular aórtica.

## V

VAFO: Ventilación de alta frecuencia oscilatoria.  
VCS: Vena cava superior.  
VD: Ventrículo derecho.  
VI: Ventrículo izquierdo.  
VmACF: Velocidad media de acortamiento circunferencial de las fibras cardiacas.  
VmACF/ $\sigma_{ts}$ : Velocidad media de acortamiento circunferencial de las fibras / estrés meridional telesistólico de la pared cardiaca.  
vo: Vía oral/enteral.  
VP: Válvula pulmonar.  
vs: *Versus*.  
 $\Delta$ VSC: Volumen sanguíneo cerebral.





## **INTRODUCCION**

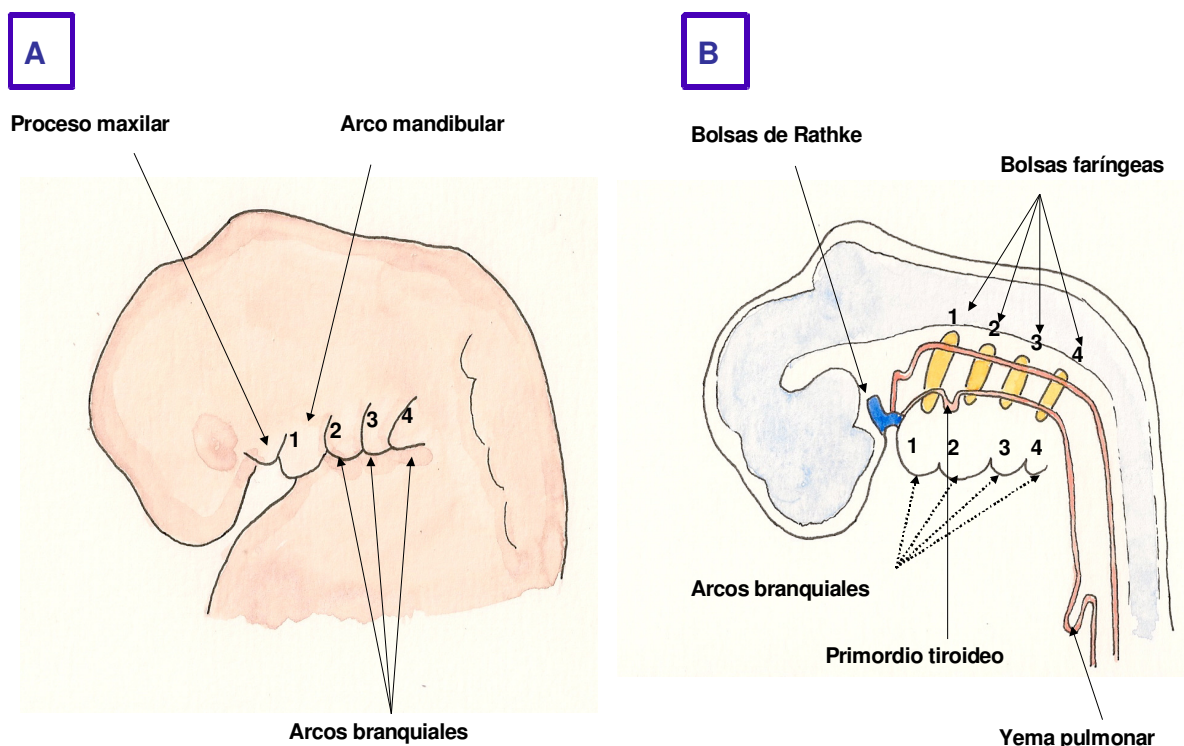


## INTRODUCCION

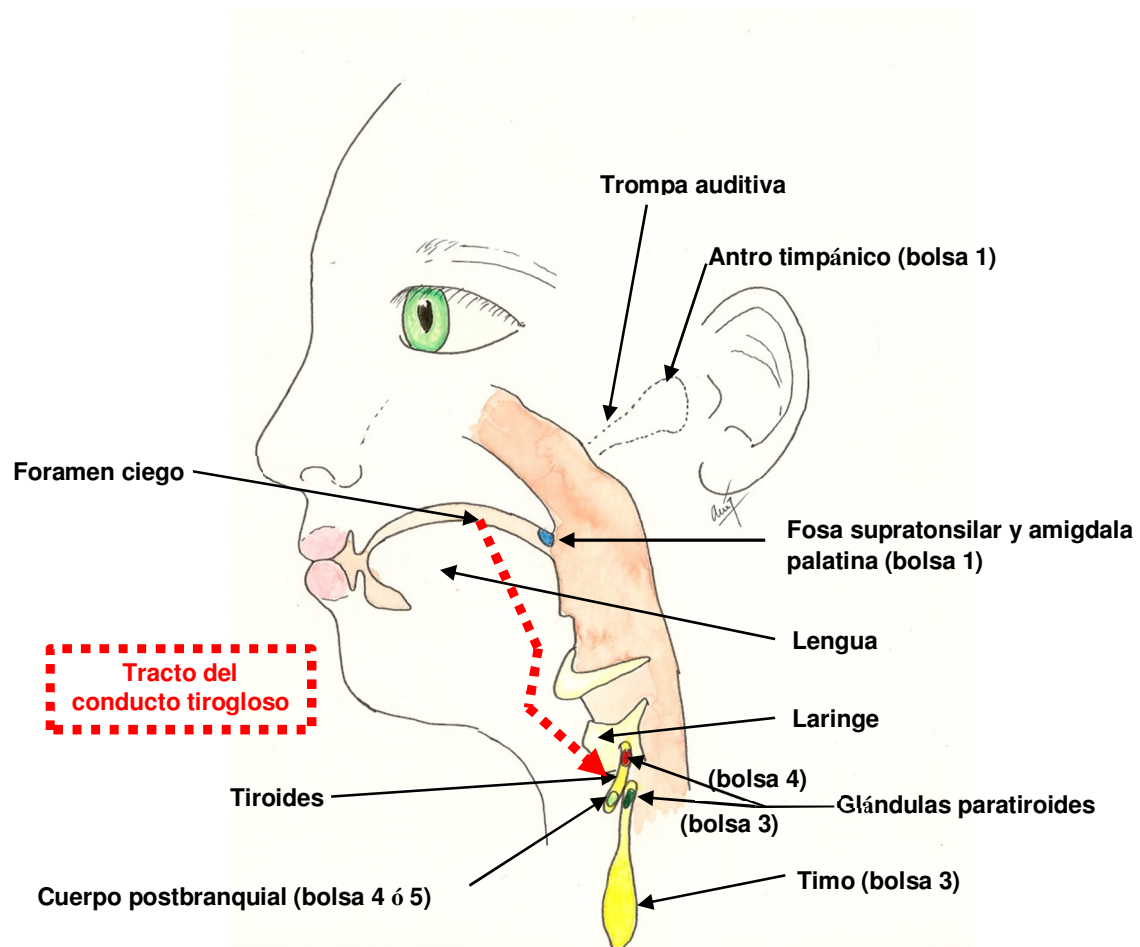
### 1. Glándula tiroides y vida fetal

#### 1.1. Desarrollo embriológico, anatómico y funcional

El esbozo de la glándula tiroidea en el hombre puede diferenciarse pasado el primer mes tras la concepción, cuando el embrión mide tan sólo 3,5-4 mm de longitud<sup>1</sup>. El primordio tiroideo se origina por engrosamiento epitelial del suelo faríngeo (**Fig. 1**), dando lugar a un divertículo que se desplaza caudalmente. A medida que se elonga, forma el conducto tirogloso. Durante el desplazamiento el primordio tiroideo adquiere forma bilobulada fusionándose con la porción ventral de la cuarta bolsa faríngea (**Fig. 2**). Habitualmente el conducto tirogloso desaparece entorno al segundo mes tras la concepción, quedando en su lugar de origen un pequeño hoyuelo entre el tercio medio y posterior de la lengua llamado foramen ciego<sup>1</sup>.



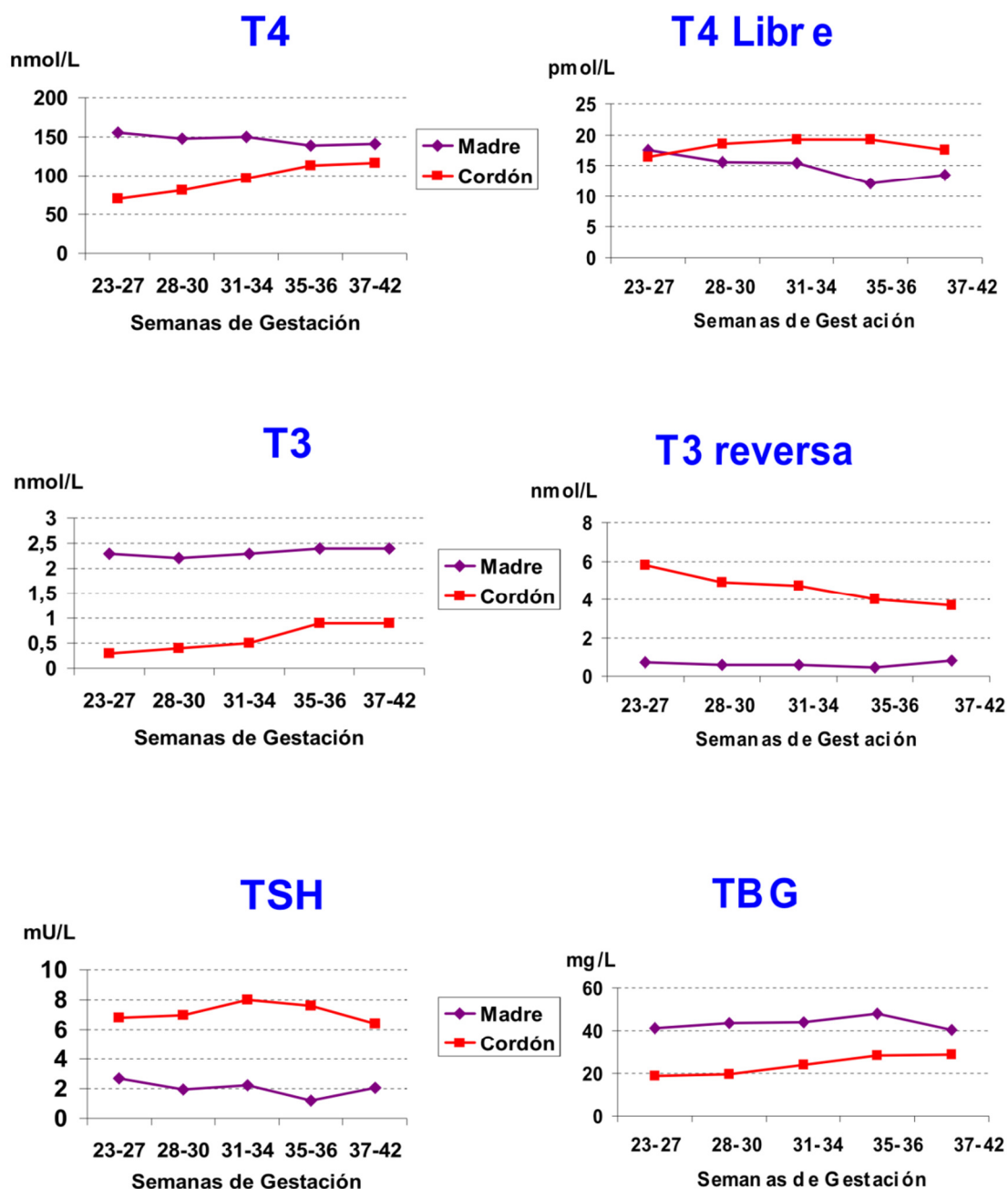
**FIGURA 1. Desarrollo embriológico de la glándula tiroides.**  
Vista superficial (A) y sagital (B) de la cabeza y la región branquial de un embrión humano durante la quinta semana de gestación. Obsérvese el primordio tiroideo originándose del engrosamiento epitelial del suelo faríngeo.



**FIGURA 2.** Origen embrionario y trayecto de los primordios de las glándulas derivadas de las bolsas faríngeas y del suelo de la faringe.

Durante este periodo, a nivel glandular se suceden importantes cambios histológicos, como la aparición de uniones celulares a modo de cordón separadas por tejido conectivo y vascular, que en torno al tercer mes de vida fetal se convertirán en formaciones tubulares y posteriormente en estructuras foliculares que se rellenarán de sustancia coloide<sup>1</sup>. Las células foliculares adquieren la capacidad de síntesis de tiroglobulina ya en el día 29 de gestación. No obstante, la producción de tetrayodotironina o tiroxina ( $T_4$ ), junto con el aumento de concentración de yodo glandular, no se produce hasta la semana 11<sup>2,3</sup>. La fase inicial de crecimiento y desarrollo de la glándula tiroidea se cree que estirotrofina (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH) independiente, dado que la producción pituitaria de TSH no es detectable hasta la semana 10-12. Con la maduración hipotalámica y el aumento de secreción de la hormona liberadora de tirotrofina (*Thyrotropin Releasing Hormone*, TRH), los niveles de TSH se elevan, entre la semana 18

y 26<sup>4</sup>, siendo más tarde superiores a los detectados a nivel materno. Esto es así, posiblemente, por modificación durante la vida fetal del mecanismo de control mediante retroalimentación negativa de la síntesis de TSH<sup>2</sup>. Se ha demostrado en estudios con animales en periodo fetal que la triyodotironina (T<sub>3</sub>) tiene poca facilidad para inhibir la TRH, y que, en el feto humano, la respuesta de TSH a la TRH es mayor que en el adulto. La globulina transportadora de T<sub>4</sub> (*Thyroxin Binding Protein*, TBG) se objetiva en suero desde la semana 10 de gestación y aumenta su concentración hasta el momento del parto<sup>2</sup>. La secreción plasmática de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> en humanos tiene lugar entre las 18-22 semanas, coincidiendo con el desarrollo completo del eje hipotálamo-hipofisario. Posteriormente existe una elevación de T<sub>4</sub> total y T<sub>4</sub> libre, alcanzando esta última valores séricos similares a los maternos en la semana 28. Sin embargo, los niveles de T<sub>3</sub> libre son muy bajos con respecto a los maternos incluso hasta el momento del parto<sup>1,2,5</sup> (**Fig. 3**). Los índices de producción y degradación periférica de T<sub>4</sub> por unidad de masa corporal en el feto son superiores a los del adulto. Incluso, las vías enzimáticas de metabolismo son distintas, favoreciéndose la formación de T<sub>3</sub> reversa (*reverse T<sub>3</sub>*, rT<sub>3</sub>) a expensas de disminución de T<sub>3</sub><sup>1,2</sup>.



**FIGURA 3.** Niveles de yodotironinas, TSH y TBG en cordón umbilical y suero materno de la semana 23 a la 42.

En el feto la secreción plasmática de  $T_4$  y  $T_3$  tiene lugar a partir de la semana 18-22 de gestación. Los niveles de TBG y  $T_4$  total van aumentando a largo del embarazo, siendo los valores de  $T_4$  libre fetales superiores a los maternos desde la semana 28. Nótese que el nivel de  $T_3$  reversa en cordón umbilical es elevado a expensas de una disminución de  $T_3$ . La TSH fetal registra valores superiores a los maternos desde la semana 18-26 de gestación en relación con diversas modificaciones en su mecanismo de regulación<sup>6</sup>.

El volumen de la glándula tiroidea estudiada por ecografía en prematuros antes de la semana 30 es de 0,2 mL y su tamaño aumenta de 8 a 10 veces entre las semanas 30-42<sup>1,7</sup>. Durante este periodo sus reservas hormonales también se multiplican por 3-4 veces<sup>4,5</sup>. Aunque se desconoce su función en la maduración del sistema tiroideo, se ha podido determinar que desde una etapa temprana del embarazo y hasta el parto existe producción de TRH biológicamente activa a nivel pancreático fetal y a nivel placentario<sup>4</sup>. La detección en el cerebro fetal de receptores de hormonas tiroideas (*Thyroid Hormone Receptors*, TRs) en fases muy tempranas del desarrollo, entorno a las 8-14 semanas de gestación<sup>5,8,9</sup>, hizo que se comenzara a sostener la hipótesis de que las hormonas tiroideas juegan un papel biológico importante para el sistema nervioso central ya durante el primer trimestre del embarazo. Además se ha demostrado la elevación por diez de la concentración de receptores nucleares para T<sub>3</sub> en la semana 16 de embarazo, coincidiendo con el periodo de multiplicación neuroblástica<sup>8</sup>. Estudios posteriores han demostrado que son esenciales para el desarrollo de la estructura y función cerebral, actuando sobre la migración y diferenciación de las células neuronales, la sinaptogénesis, la mielinización y la proliferación de las células gliales<sup>10,11</sup>. Actualmente se conoce que existe un complejo sistema de regulación que conlleva: la mediación del paso de las hormonas tiroideas a través de las barreras cerebrales, hematoencefálica y plexo coroideo-líquido cerebroespinal, con especificidad de sus transportadores, siendo especialmente importante el transportador monocarboxilado 8 (*Monocarboxylated Transporter 8*, MCT 8); la interacción entre las neuronas y las células gliales; y la expresión selectiva de las desyodasas<sup>11-14</sup>.

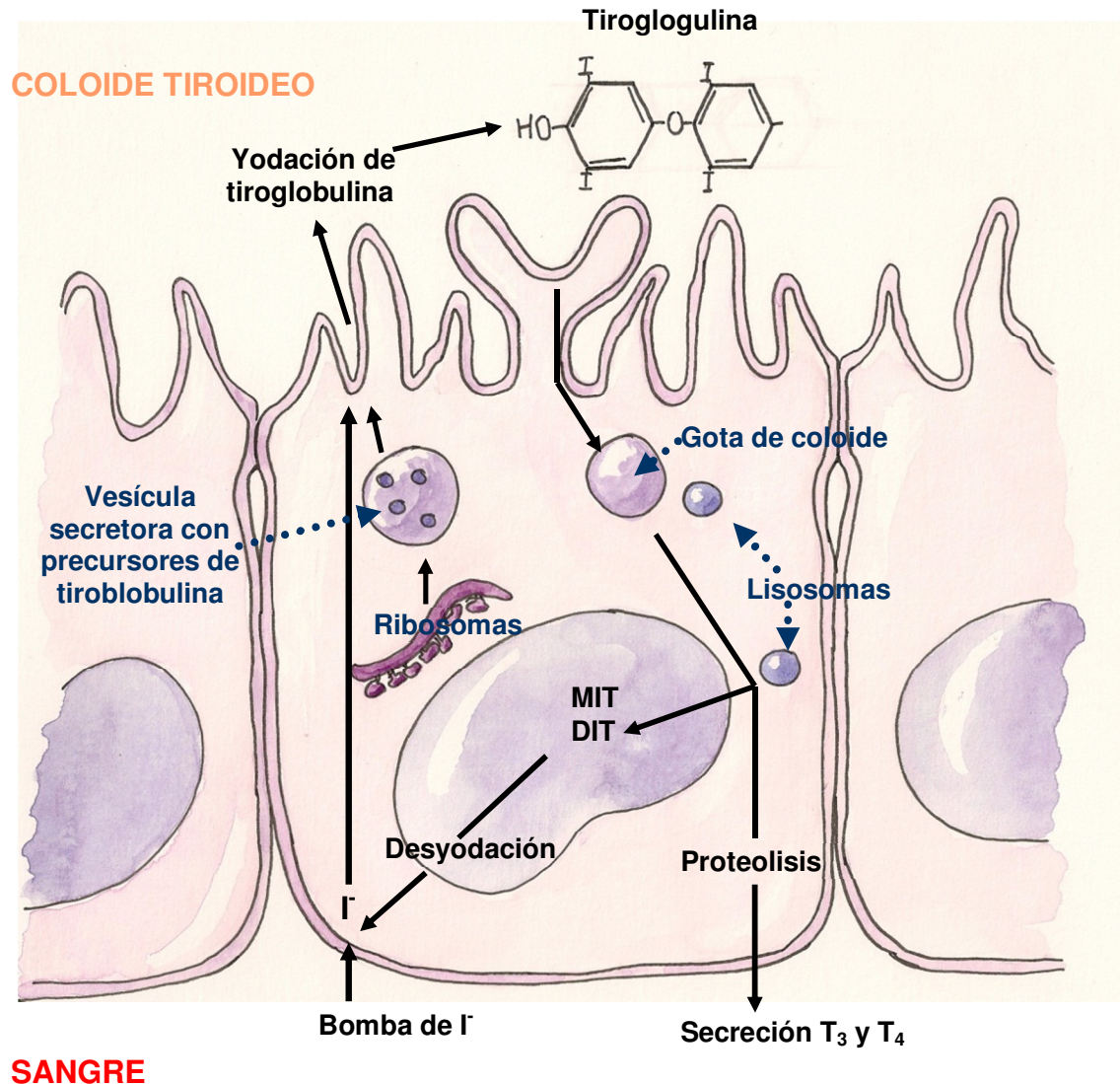
## 1.2. Nociones de Fisiología

La glándula tiroides es una estructura folicular que capta desde la sangre el yodo necesario para la síntesis hormonal. El ión yodo (I<sup>-</sup>) pasa a través de la membrana celular tiroidea por medio de un transporte activo dependiente de sodio y se concentra aproximadamente 25 veces en su interior<sup>1</sup>.

Para la síntesis hormonal se capta I<sup>-</sup> del almacenaje intracelular y, por acción de la tiroperoxidasa (TPO) situada en las microvellosidades de la membrana celular coloide, reacciona con la cadena proteica de la tiroglobulina. Al yodarse el anillo fenólico del residuo tirosilo en posición 3 y/o 5 se forman restos de diyodotirosina y monoyodotirosina.



Gracias a la acción de la TSH, la estructura de la tiroglobulina permite que los residuos tirosilo yodados interaccionen entre sí formando  $T_3$  y  $T_4$ . En la sustancia coloide quedan almacenadas como hormonas de depósito hasta su liberación<sup>1,15</sup> (**Fig. 4**).



**FIGURA 4.** Síntesis y almacenamiento de las hormonas tiroideas.

El yodo ( $I^-$ ) se transporta de forma activa desde el torrente sanguíneo al interior de la célula tiroidea y la atraviesa hasta la luz coloidea. Allí se une a la tirosina para formar monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT), que están contenidas grandes proteínas (tiroglobulina) sintetizadas por la propia célula y excretadas al coloides tiroideo. Mientras están unidas a la tiroglobulina, MIT y DIT se transforman en  $T_3$  y  $T_4$  mediante la acción de las enzimas peroxidasa y transaminasa.  $T_3$  y  $T_4$  se reabsorben al interior celular formando gotas de coloide y, una vez allí, son separadas de la tiroglobulina y excretadas a la circulación. Las MIT y DIT que quedan desacopladas se desyodan para liberar tirosina y  $I^-$ , que puede ser de nuevo reutilizado para la síntesis hormonal.

En el plasma  $T_3$  y  $T_4$  se encuentran en una relación de 1:40 y están unidas en más del 99% a tres proteínas diferentes: la TBG (transporta 2/3 de la  $T_4$  circulante), la prealbúmina transportadora de tiroxina y la seroalbúmina<sup>15</sup>.

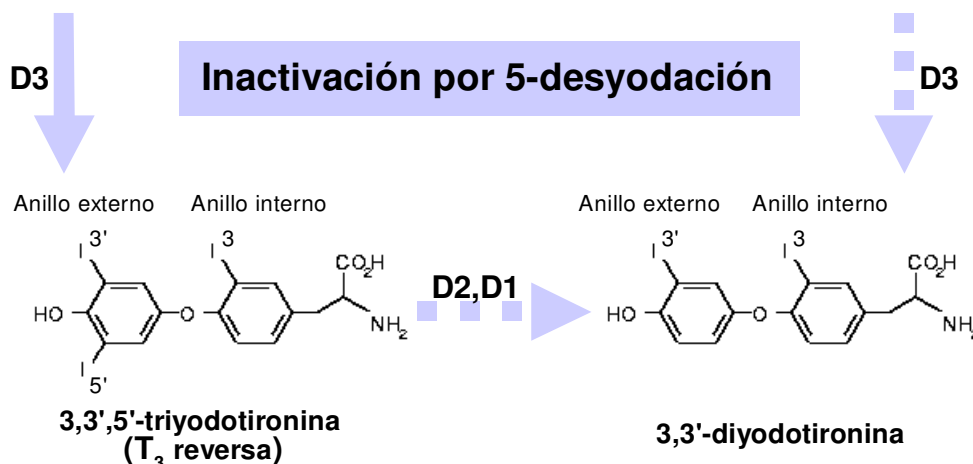
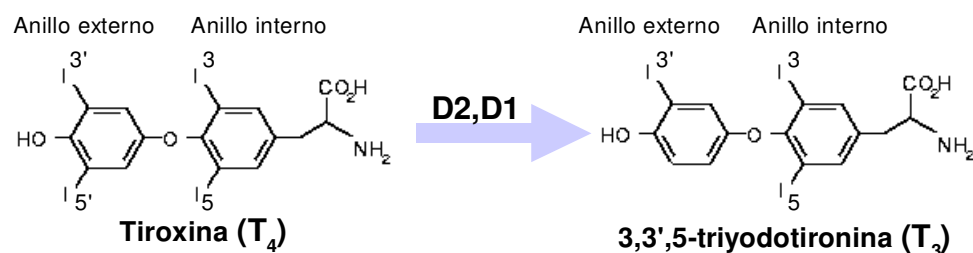
Hasta hace poco tiempo se pensaba que el paso de las hormonas tiroideas, lipofílicas, por las barreras vasculares se realizaba de forma pasiva. Hoy conocemos que existen diferentes transportadores que están siendo objeto de estudio y cuya deficiencia puede acarrear problemas clínicos con morbilidad neurológica importante, como el síndrome de Allan-Hernon-Dudley causado por déficit de MCT8<sup>11-13,16,17</sup>.  $T_3$  es de 3 a 8 veces más efectiva biológicamente que  $T_4$  y de acción más rápida. La vida media de  $T_3$  es de un día, en contraposición a  $T_4$ , que tiene una vida media de 7 días.  $T_3$  se genera habitualmente en tejido extratiroideo (80%) por desyodación de  $T_4$ , la cual actúa fundamentalmente como una prohormona.

La principal vía de metabolismo de las hormonas tiroideas es la desyodación enzimática, la cual fue descrita durante las décadas de los sesenta y setenta<sup>2,4</sup>. Se conocen las siguientes enzimas<sup>2,4</sup> (**Fig. 5**):

- La desyodasa tipo 1 (D1) actúa predominantemente sobre el anillo fenólico exterior de  $T_4$  dando lugar a  $T_3$ . Se localiza en hígado, riñón y tiroides. La actividad de esta enzima durante la gestación en el hígado fetal es baja, entorno al 24% de la del adulto, aumentando en el periodo perinatal. También ayuda a metabolizar formas sulfatadas de tironinas y a transformar  $rT_3$  en diyodotironina.
- La desyodasa tipo 2 (D2), al igual que la anterior, actúa a nivel del anillo fenólico exterior favoreciendo la síntesis de  $T_3$ . Se localiza en cerebro, hipófisis, placenta, músculo esquelético, corazón, tiroides y tejido adiposo pardo. Su actividad en el córtex cerebral fetal se incrementa entre las 13 y las 20 semanas, y a nivel cerebelar en la segunda mitad del embarazo. La monodesyodación de  $T_4$  a  $T_3$  aumenta hasta diez veces la afinidad de unión a los receptores nucleares. Por tanto, esta enzima junto con la anterior contribuyen a la activación biológica de  $T_4$ . Además de elevar la presencia de  $T_3$  circulante, la D2 actúa fundamentalmente aumentando su concentración local en los tejidos (como en el cerebro).
- Existe un tercer tipo de desyodasa, la tipo 3 (D3) que transforma tanto  $T_4$  como  $T_3$  a formas biológicamente inactivas,  $rT_3$  y diyodotironina respectivamente. Actúa a

nivel del anillo fenólico interior. Se localiza en gran parte de los tejidos fetales, incluido el cerebro y piel, además de placenta y útero materno<sup>10</sup>. Su actividad durante la gestación es 10-15 veces superior a la del adulto, lo cual explica los altos valores de  $rT_3$  séricos en el feto.

### Activación por 5'-desyodación



**FIGURA 5. Vías de desyodación de las hormonas tiroideas.**

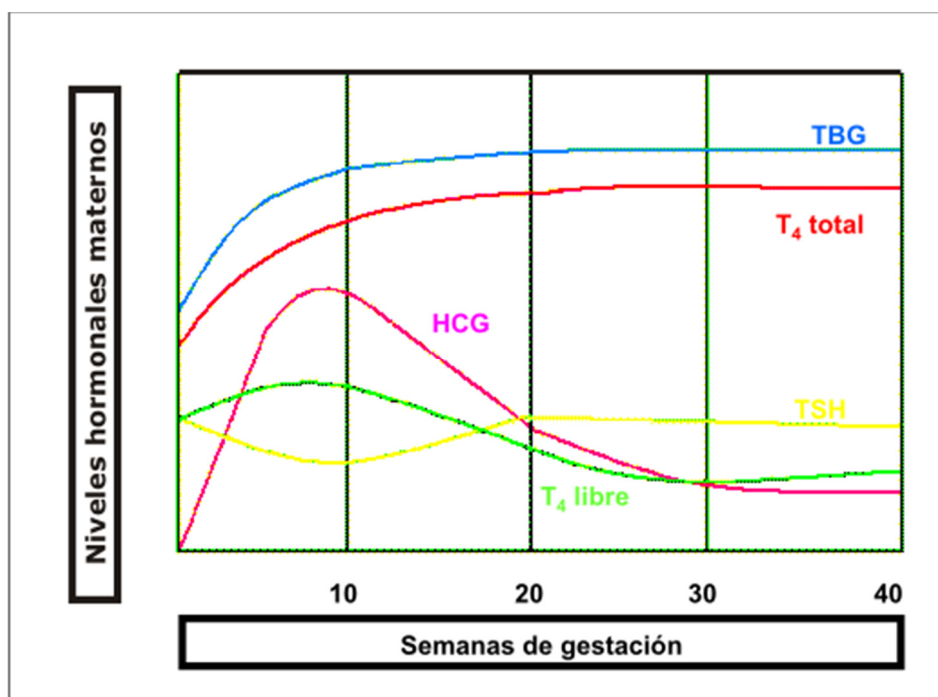
La conversión de  $T_4$  a  $T_3$  se realiza a través de la acción de las enzimas desyodasa tipo 1 (D1) y desyodasa tipo 2 (D2) mediante la pérdida de un ión yodo ( $I^-$ ) situado en posición 5' de anillo fenólico externo. Para la inactivación biológica de estas dos hormonas actúa la desyodasa tipo 3 (D3), que elimina el ión  $I^-$  en posición 5 del anillo fenólico interno y que da lugar respectivamente a  $T_3$  reversa y a 3,3'-diiodotironina. Del mismo modo, D1 y D2 pueden actuar sobre  $T_3$  reversa para transformarla en 3,3'-diiodotironina<sup>3</sup>.

Además de la desyodación, otro modo de inactivación de las hormonas tiroideas es por sulfatación. Las enzimas sulfotransferasas están presentes desde una etapa muy temprana de la vida fetal y las concentraciones de yodotironinas sulfatadas en su circulación son elevadas. Esto es así por aumento de su producción y porque descende la metabolización llevada a cabo por la enzima D1 durante este periodo.

Las hormonas tiroideas actúan a través de receptores específicos situados a nivel nuclear: TR $\alpha$ 1 y TR $\beta$ 1 y 2, que tienen diferente distribución orgánica. Estos receptores interaccionan de manera compleja con diversos coactivadores y se encargan de modular la transcripción génica<sup>4</sup>.

### 1.3. Embarazo: interacción materno-fetal de las hormonas tiroideas

A lo largo del embarazo las concentraciones séricas de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> total alcanzan niveles hasta dos veces superiores en relación a los de las mujeres no gestantes, debido al aumento progresivo de la concentración de TBG durante el primer trimestre. Los niveles de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> libre también aumentan durante el primer trimestre, pero retornan a la normalidad alrededor de la semana 20 de gestación y se mantienen así hasta el momento del parto<sup>2</sup>. Este patrón coincide con el comportamiento sérico de la gonadotropina coriónica humana (*Human Chorionic Gonadotropin*, HCG), hormona esencial para el mantenimiento de la gestación. La HCG tiene acción TSH-like, aunque el grado de actividad por molécula es muy inferior al de la TSH. No obstante, la elevación tan importante de su concentración durante el primer trimestre estimula de manera determinante la liberación de hormonas tiroideas, hasta el punto incluso de inhibir la secreción hipofisaria de TSH<sup>5</sup> (**Fig. 6**).



**FIGURA 6.** Cambios en el eje hipofiso-tiroideo durante el embarazo.

**Nótese el incremento precoz del nivel sérico de  $T_4$  libre, debido posiblemente a la estimulación del tiroides por la gonadotropina coriónica humana (HCG), que a su vez induce una leve supresión del nivel sérico de TSH a finales del primer trimestre de gestación<sup>2</sup>.**

Debido a la elevación de las concentraciones séricas de  $T_4$  y  $T_3$  libre y a que durante la gestación también aumenta el aclaramiento renal de yodo, es necesario un aumento de los aportes, haciendo recomendables los suplementos dietéticos con yoduro potásico<sup>5,18</sup>. Si la ingesta es deficiente, la glándula tiroidea materna responde con mecanismos de autorregulación favoreciendo la síntesis y secreción de  $T_3$ , dado que requiere tres moléculas de  $I^-$  en vez de cuatro. Por lo tanto, en el suero materno la  $T_4$  total y  $T_4$  libre disminuyen, mientras que la  $T_3$  total y  $T_3$  libre se mantienen igual o incluso aumentan, evitando la elevación de TSH. La madre desde el punto de vista analítico es eutiroidea, pero los requerimientos fetales de  $T_4$  para un correcto neurodesarrollo podrían no ser satisfechos<sup>5</sup>. El balance orgánico de yodo también se ha relacionado con el crecimiento fetal en gestantes sanas<sup>19</sup>.

El eje hipofiso-tiroideo fetal funciona como una unidad independiente de la madre. El paso transplacentario de TSH es inapreciable o prácticamente inapreciable. Pero esto no ocurre así en el caso de la  $T_4$ . Sobre la semana 7 de gestación, antes de la puesta en marcha del funcionamiento de la glándula tiroidea fetal, se ha demostrado presencia de hormonas tiroideas en los fluidos fetales, incluso séricos. En ellos, los valores de  $T_4$  libre son un tercio de los maternos. En la semana 9 de gestación se han objetivado receptores de hormonas tiroideas unidos a  $T_3$  en tejido cerebral y pulmonar<sup>3</sup>. Por tanto, se acepta que en las etapas más tempranas de la gestación la presencia de hormonas tiroideas se debe a transferencia materna de hormonas al feto, que es determinante para su neurodesarrollo<sup>20</sup>. Desde el segundo trimestre de embarazo los aportes de  $T_4$  son garantizados tanto por el feto como por la madre, siendo la placenta una eficaz barrera de regulación de su paso<sup>2,5</sup>. Actualmente se están realizando estudios para conocer mejor cómo es el mecanismo de transporte de estas hormonas por la barrera feto-placentaria<sup>16</sup>.

En casos de hipotiroidismo congénito por agenesia tiroidea o defecto completo de organificación, donde existe un importante gradiente materno-fetal de  $T_4$ , se produce un paso significativo de dicha hormona a la circulación fetal. De este modo, puede existir una conversión eficaz de  $T_4$  a  $T_3$  en el tejido cerebral fetal; así que se garantiza, entre otros, una adecuada maduración esquelética y pulmonar con apropiado desarrollo cerebral y de la

función intelectual hasta el momento del parto. En estos casos, los niveles séricos de  $T_4$  al nacimiento se hallan entre un tercio y la mitad de los valores séricos normales del recién nacido, pero son suficientes para ofrecer una importante protección para el sistema nervioso central fetal<sup>1,5,21</sup>. Modelos experimentales avalan la importancia de la contribución materna durante las fases más avanzadas del embarazo en el mantenimiento de unos adecuados niveles tiroideos fetales para el correcto desarrollo neurológico<sup>22</sup>.

#### 1.4. Función tiroidea en el periodo neonatal y evolución posterior

En el momento del parto, el valor medio de  $T_4$  total en sangre del cordón umbilical para neonatos de 37 a 42 semanas de edad gestacional es de  $116,5 \pm 20,6 \text{ nmol/L}$  ( $9,05 \pm 1,60 \mu\text{g/dL}$ )<sup>6</sup>. En niños sanos, un nivel sérico de  $T_4$  al nacimiento dentro del rango normal no se correlaciona ni con los niveles hormonales maternos ni con el desarrollo cognitivo posterior, según datos obtenidos en poblaciones con adecuados aportes de yodo<sup>20</sup>. La concentración sérica de TBG está elevada, pero no tanto como en el suero materno. Los valores de  $T_4$  libre no difieren con respecto a los maternos<sup>23</sup> o son superiores<sup>6</sup>. La  $T_3$  sérica está baja como expresión de la baja actividad de la D1 en la vida fetal. Contrariamente, se produce un aumento de  $rT_3$  y de las formas sulfatadas (**Fig. 3**).

Tras el nacimiento el nivel de TSH sérica aumenta rápidamente hasta un pico a los 30 minutos de vida extrauterina, retornando a su valor inicial en las primeras 48 horas<sup>3,24</sup>. Se describen valores máximos para el recién nacido a término de  $70 \text{ mU/L}$ <sup>25</sup>. Esta subida podría estar en relación con el enfriamiento del recién nacido tras el parto y la ligadura del cordón umbilical<sup>4</sup>. La concentración de  $T_4$ ,  $T_3$  y TBG se eleva en las primeras horas tras el parto alcanzando niveles en rango hipertiroides, en relación a los del adulto, alrededor de las 24 horas de vida. Esto, sin duda, es favorecido por el aumento de TSH ya descrito, pero principalmente se debe a la conversión extratiroides de  $T_4$  a  $T_3$ , dado que la D1 y D2 comienzan a tener más actividad. Por esta misma razón, aunque la  $rT_3$  sérica aumenta en las primeras 24 horas de vida, inmediatamente después desciende a niveles normales hacia el quinto día postnatal.

Durante el periodo neonatal la función tiroidea sufre importantes cambios, diferenciándose del resto de las etapas del desarrollo del niño (**Tabla 1**)<sup>26</sup>. Los valores medios de  $T_4$  total,  $T_4$  libre y TSH durante las 2 primeras semanas de vida son 3,2 veces

más elevados en relación a aquellos determinados en edad adulta. Igualmente, la concentración de  $T_3$  sérica durante todo el primer año de vida está discretamente elevada con respecto a la del adulto, normalizándose de manera gradual posteriormente. Desde el primer año de vida en adelante todos los niveles hormonales descienden, excepto en el caso de la TBG que aumenta un 60% para alcanzar su máximo a los 5 años de vida.

**TABLA 1. Valores medios de T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>3</sub> libre, T<sub>4</sub> libre, TSH y TBG desde el nacimiento hasta la edad adulta<sup>26</sup>.**

Edad	T <sub>4</sub> total (nmol/L)	T <sub>4</sub> libre (nmol/L)	T <sub>3</sub> (nmol/L)	T <sub>3</sub> libre (pmol/L)	TSH (μUI/ml)	TBG (nmol/L)
<b>1-7días</b>	<b>207,9</b> (114,5-399,0)	<b>62,4</b> (29,6-79,2)	<b>6,0</b> (2,7-8,0)	<b>6,91</b> (2,76-11,67)	<b>4,63</b> (1,79-9,69)	<b>196,1</b> (116,6-399,6)
<b>8-15días</b>	<b>319,2</b> (178,5-534,1)	<b>42,3</b> (18,0-63,6)	<b>4,7</b> (2,4-5,1)	<b>5,53</b> (2,84-11,86)	<b>3,71</b> (1,80-7,97)	<b>320,8</b> (220,0-442,9)
<b>1mes-3años</b>	<b>126,8</b> (75,4-155,5)	<b>19,7</b> (11,1-27,3)	<b>3,0</b> (1,9-3,4)	<b>6,08</b> (3,28-11,06)	<b>2,04</b> (0,63-4,12)	<b>450,5</b> (235,1-571,7)
<b>4-6años</b>	<b>100,8</b> (78,0-140,3)	<b>17,3</b> (12,9-23,9)	<b>2,6</b> (1,8-3,2)	<b>6,57</b> (3,43-10,97)	<b>1,60</b> (0,53-2,94)	<b>504,3</b> (272,5-608,7)
<b>7-8años</b>	<b>113,9</b> (82,6-150,6)	<b>19,3</b> (12,9-24,5)	<b>2,9</b> (1,9-3,5)	<b>6,71</b> (3,58-10,75)	<b>1,86</b> (0,80-3,48)	<b>461,0</b> (301,7-568,0)
<b>9-10años</b>	<b>112,0</b> (80,3-133,8)	<b>17,0</b> (10,3-23,8)	<b>2,9</b> (2,0-3,1)	<b>6,44</b> (3,72-10,87)	<b>2,00</b> (0,85-3,50)	<b>419,2</b> (291,6-519,9)
<b>11años</b>	<b>110,0</b> (77,2-127,5)	<b>16,7</b> (11,8-22,65)	<b>2,7</b> (2,0-2,9)	<b>6,13</b> (3,76-9,98)	<b>1,90</b> (0,85-3,33)	<b>399,8</b> (273,4-483,6)
<b>12años</b>	<b>101,7</b> (71,8-125,0)	<b>16,2</b> (10,4-22,91)	<b>2,6</b> (2,0-2,8)	<b>5,88</b> (3,76-8,86)	<b>1,90</b> (0,86-3,21)	<b>381,1</b> (273,4-483,6)
<b>13años</b>	<b>100,0</b> (71,8-118,4)	<b>16,5</b> (8,5-22,52)	<b>2,4</b> (1,9-2,7)	<b>5,64</b> (3,84-8,03)	<b>1,81</b> (0,80-3,08)	<b>361,1</b> (255,3-466,8)
<b>14años</b>	<b>97,0</b> (71,8-118,7)	<b>16,5</b> (12,2-23,3)	<b>2,3</b> (1,8-2,6)	<b>5,45</b> (3,81-7,28)	<b>1,70</b> (0,76-2,83)	<b>343,2</b> (226,1-466,2)
<b>15años</b>	<b>92,7</b> (70,0-113,3)	<b>17,0</b> (9,1-23,4)	<b>2,2</b> (1,6-2,6)	<b>5,16</b> (3,69-6,87)	<b>1,56</b> (0,70-2,55)	<b>333</b> (199,8-451,4)
<b>16años</b>	<b>91,4</b> (68,6-108,4)	<b>16,7</b> (12,9-23,3)	<b>2,2</b> (1,5-2,6)	<b>4,98</b> (3,61-6,88)	<b>1,54</b> (0,64-2,51)	<b>326,7</b> (185,0-440,3)
<b>17años</b>	<b>89,4</b> (64,5-105,8)	<b>17,4</b> (11,8-22,5)	<b>2,1</b> (1,3-2,7)	<b>4,76</b> (3,54-6,60)	<b>1,51</b> (0,62-2,42)	<b>316,4</b> (157,3-427,4)
<b>18-19años</b>	<b>78,1</b> (60,2-93,2)	<b>14,5</b> (9,3-20,5)	<b>2,1</b> (1,0-2,9)	<b>4,65</b> (3,52-6,30)	<b>1,36</b> (0,52-2,36)	<b>310,8</b> (142,3-392,2)

El valor principal representa el P50 (P2,5 -P97,5), n= 762; técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia automática no isotópica.

Se han publicado otros rangos de referencia en cuanto a los niveles séricos de hormonas tiroideas para la población pediátrica analizadas por diversas técnicas de laboratorio<sup>27,28</sup>.

A lo largo de la edad pediátrica, la disfunción tiroidea es uno de los problemas endocrinológicos más frecuentes. En general, los test de primera línea para su detección son los niveles séricos de TSH y T<sub>4</sub> libre<sup>29</sup>. Hay que tener presente que la mayoría de las hormonas tiroideas en sangre circulan unidas a proteínas transportadoras, y que éstas últimas varían en relación a una gran variedad de situaciones clínicas. Los niveles de T<sub>4</sub> libre en sangre son estables y cada individuo tiene un nivel sérico de esta hormona que está determinado genéticamente. Sin embargo, la secreción de TSH tiene variación diurna, con



un pico por la noche y una meseta entre las 8.00 y las 16.00 horas, reduciéndose sus valores séricos alrededor del 50%<sup>29</sup>. En condiciones normales, y con la madurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, existe una relación lineal inversa entre los niveles séricos de T<sub>4</sub> libre y TSH. Un cambio por dos en el valor de T<sub>4</sub> libre produciría una respuesta por cien veces en la TSH sérica. Por eso, al comienzo de la disfunción tiroidea, los primeros cambios se detectan en la TSH y preceden a los posibles valores anormales de T<sub>4</sub> libre<sup>29</sup>. No obstante, existen cuadros clínicos donde es aparente la disrupción de la relación lineal entre TSH y T<sub>4</sub> libre, como la hipotiroxinemia transitoria del prematuro o el síndrome del enfermo eutiroideo, que describimos a continuación.

## 2. Estado de hipotiroxinemia transitoria del prematuro

### 2.1. Definición

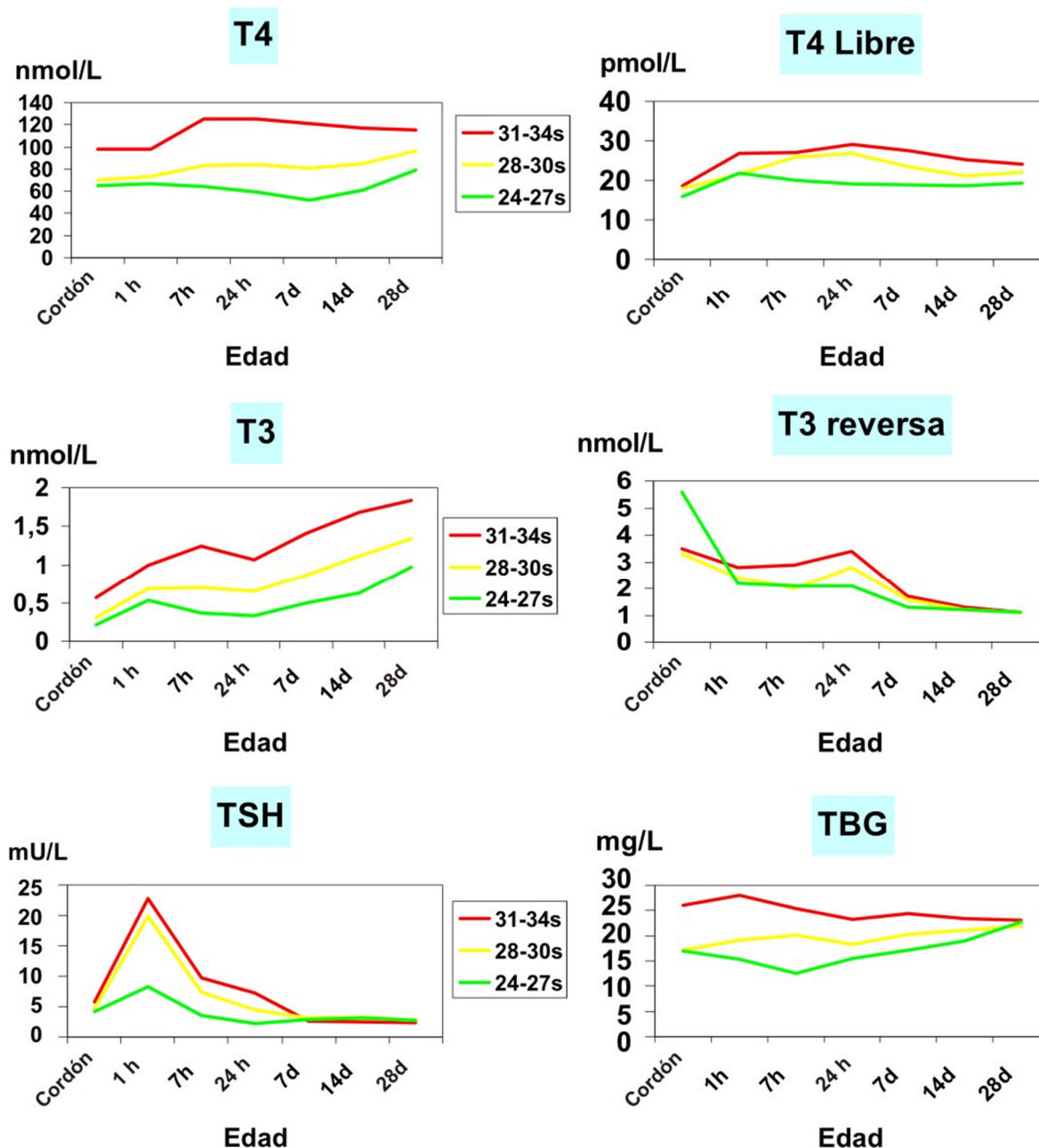
El estado de hipotiroxinemia transitoria del prematuro se caracteriza por niveles en sangre de T<sub>4</sub> total, T<sub>4</sub> libre y T<sub>3</sub> al nacimiento más bajos que los del recién nacido a término<sup>30,31</sup>. La elevación característica de TSH tras el parto es mínima, de modo que se describen picos de TSH inferiores a 20 mU/L. Se precisan entre 3 y 8 semanas para que dichos valores se igualen<sup>3</sup>. Esta entidad ocurre con más frecuencia en los niños de edad gestacional <30 semanas<sup>32</sup>. Además, a menor edad gestacional en el momento del nacimiento, mayor la gravedad de la hipotiroxinemia<sup>3,33</sup>. Conocer exactamente su prevalencia no es sencillo puesto que no existe consenso acerca de su definición<sup>34</sup>. Algunos autores la describen como niveles de T<sub>4</sub> en sangre 2,6 y 3 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media, en relación a sus series de pacientes prematuros o a los valores medios de sus programas nacionales de tamizaje neonatal<sup>35-37</sup>. En otros casos, la definen como valores concretos de corte, tales como T<sub>4</sub> sérica <40 nmol/L<sup>38</sup> o T<sub>4</sub> en sangre <6 µg/dL<sup>39</sup>. Finalmente, la hipotiroxinemia transitoria del prematuro puede definirse como un valor plasmático de T<sub>3</sub> inferior a 0,3 nmol/L<sup>40</sup> (**Tabla 2**). Hay que tener en cuenta además que los valores de referencia pueden variar según el método de análisis empleado y según el día de la extracción de la muestra.

En general se puede decir que afecta al 30-50% de los pacientes prematuros, aunque se debe estratificar según la edad gestacional de los mismos (**Fig. 7**).

**TABLA 2. Prevalencia de la hipotiroxinemia transitoria del prematuro según diferentes definiciones.**

Referencia	Definición	Prevalencia
<b>35</b>	T <sub>4</sub> en sangre <3 DE del valor medio por tamizaje neonatal en papel filtro	32% prematuros <32s EG ó <1500g peso al nacer
<b>36</b>	T <sub>4</sub> en sangre <2,6 DE del valor medio por tamizaje neonatal en papel filtro	44% prematuros 25s EG 4% prematuros 33s EG
<b>41</b>	T <sub>4</sub> sérica <4 µg/dL	40% prematuros 23s EG 10,2% prematuros 28s EG
<b>42</b>	T <sub>4</sub> sérica <5,3 µg/dL ó <67,8 nmol/L	<P <sub>25</sub> de prematuros 500-1500g
<b>43</b>	T <sub>4</sub> sérica <5,3 µg/dL	17% prematuros <2000g
<b>44</b>	T <sub>4</sub> en sangre de cordón <6,5 µg/dL	25% prematuros ≤35 s EG
<b>45</b>	T <sub>4</sub> en sangre <65 nmol/L ó 5,1 µg/dL	En prematuros de ≤31s EG: 58% al nacimiento, 84% a la semana y 36% a las 6 semanas del parto
<b>46</b>	T <sub>4</sub> sérica <P <sub>10</sub> en relación a los niveles séricos de cordón umbilical ajustados por la EG, en los días 7,14 y 28 de vida.	38% prematuros 23-27s EG 23% prematuros 28-30s EG 10% prematuros 31-34s EG
<b>47</b>	T <sub>4</sub> sérica <P <sub>25</sub> en relación al global de la muestra dividida en 2 subgrupos de EG, en el día 7 de vida.	38% prematuros 26-29s EG 16% prematuros 30-32s EG

Donde DE significa desviación estándar; EG: edad gestacional; P<sub>25</sub>, percentil 25; s: semanas.



**FIGURA 7. Niveles hormonales en el paciente pretérmino durante el primer mes de vida.** Clasificación de los niños en función de la edad gestacional (24-27 semanas, 28-30 semanas, 31-34 semanas). Nótese cómo los niveles de T<sub>4</sub> total, T<sub>4</sub> libre y T<sub>3</sub> son inferiores en el grupo de pacientes de menor edad gestacional. Así mismo, la elevación característica de TSH tras el parto es menos pronunciada en el grupo de menor edad gestacional<sup>25, 48</sup>.

Se ha propuesto que los niveles séricos óptimos de hormonas tiroideas tras el nacimiento en el paciente prematuro sean aquéllos que garanticen mejor evolución desde el punto de vista neurológico<sup>32</sup>. El descenso de T<sub>4</sub> libre puede no ser un hecho patognomónico de la hipotiroxinemia transitoria del pretérmino; de hecho, en algunas series se han reportado valores de T<sub>4</sub> libre casi siempre al nivel o por encima de los valores

de cordón umbilical correspondientes, según la edad gestacional, y son independientes de la gravedad de su situación clínica<sup>32</sup>. Otras series sí encuentran asociación entre gravedad de enfermedad, en este caso respiratoria, y niveles de  $T_4$  libre<sup>49</sup>. Por eso, se recomienda que la definición sea en base a la  $T_4$  total, siendo posiblemente el séptimo día postparto el más adecuado para su determinación<sup>32</sup>.

Mientras se realizan estudios para conocer mejor la relación entre los niveles hormonales y el pronóstico neurológico, se puede tomar como referencia los niveles en cordón umbilical corregido por la edad gestacional que tendrían los fetos si permanecieran en útero, y ajustarlos por factores significativos prenatales (madre fumadora o portadora de estreptococo del grupo B, retardo del crecimiento fetal intrauterino) y durante el parto (vía de parto, tinción meconial de líquido amniótico, circular de cordón umbilical, acidosis fetal, entre otros)<sup>34,50</sup>.

## 2.2. Etiopatogenia

Se asume con frecuencia que los pacientes nacidos prematuramente tienen niveles bajos de  $T_4$  al nacimiento reproduciendo la situación que tendrían intraútero para una determinada edad gestacional. Sin embargo, en estudios en los que se han obtenido muestras de sangre fetal por cordocentesis, se reflejan valores plasmáticos de TSH y  $T_4$  más elevados que en los recién nacidos prematuros de la misma edad gestacional<sup>4,33,51</sup>. Este hecho tiene un origen probablemente multifactorial. Se ha relacionado, incluso, con el diagnóstico histopatológico de corioamnionitis<sup>52</sup>. A continuación repasaremos los principales mecanismos implicados en la regulación de la función tiroidea del recién nacido prematuro, los cuales se recogen en **Tabla 3**.

**TABLA 3. Factores que determinan la función tiroidea en el paciente pretérmino<sup>3</sup>.**

Inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario
Aumento de las necesidades de hormonas tiroideas a nivel tisular
Limitación del funcionamiento y reserva hormonal de la glándula tiroidea
Interrupción brusca de la transferencia materno-fetal de T <sub>4</sub>
Persistencia del metabolismo fetal de las hormonas tiroideas
Coexistencia de enfermedad neonatal no relacionada con el tiroides
Insuficiente o excesivo aporte de yodo

#### 2.2.1. Inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario

Los pacientes de peso extremadamente bajo al nacer (RNPEB), concretamente los nacidos con un peso inferior a 1000g<sup>4</sup>, presentan inmadurez del sistema de retroalimentación hipotálamo-hipofisario que regula la secreción de TSH<sup>53-55</sup>. Dicha inmadurez comienza a normalizarse a partir de la semana 5 ó 6 de edad postnatal<sup>56</sup>, que equivale aproximadamente a la semana 30 de gestación<sup>3</sup>. Por lo tanto, la respuesta de TSH a la hipotiroxinemia está limitada, como lo está para alcanzar su elevación característica tras el parto. Se describe un pico de TSH de 8 mU/L con ausencia de elevación de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> durante las primeras 24 horas de vida en los menores de 28 semanas<sup>48</sup>. Asimismo, los RNPEB tienen menor beneficio del efecto madurativo prolongado que fisiológicamente ejerce el cortisol antes del nacimiento, siendo igualmente menor su pico tras el parto, lo que conlleva un mayor riesgo de hipoglucemia e hipotensión<sup>4</sup>.

#### 2.2.2. Aumento de la necesidad de hormonas tiroideas a nivel tisular

Tras el nacimiento, se produce de forma precoz un incremento de la demanda de hormonas tiroideas a nivel tisular para efectuar los procesos de termogénesis, apoyar al sistema cardiovascular en la adaptación hemodinámica de la circulación transicional, o para una adecuada función musculoesquelética, entre otros.

#### 2.2.3. Limitación del funcionamiento y reserva hormonal de la glándula tiroidea

Debido al aumento de requerimientos periféricos de hormonas tiroideas, el recambio del almacenamiento intratiroideo de T<sub>4</sub> requiere una disponibilidad adecuada y rápida de yodo. Sin embargo, las concentraciones de yodo y tiroglobulina en el prematuro son bajas (20-30% de las del recién nacido a término<sup>3,57</sup>) y no aumentan hasta la semana 42 de edad

postconcepcional<sup>34</sup>. Además, estas reservas pueden ser incluso inferiores en los hijos de madres con aportes de yodo insuficientes.

#### 2.2.4. Interrupción de la transferencia materno-fetal de $T_4$

Es uno de los factores más importantes de disminución de  $T_4$  sérica en las primeras horas tras el parto. El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides fetal se desarrolla a mediados del embarazo. La contribución de la transferencia hormonal materno-fetal juega un papel no del todo conocido, especialmente entre las semanas 23 y 30, cuando la hipotiroxinemia neonatal es más problemática<sup>34</sup>.

#### 2.2.5. Persistencia del metabolismo fetal de las hormonas tiroideas

Los RNPEB presentan un patrón inmaduro del metabolismo de las hormonas tiroideas, lo que se traduce en niveles séricos bajos de  $T_3$  y relativamente altos de  $rT_3$  y análogos sulfatados postparto, persistiendo este estado durante varias semanas. Con posterioridad, se produce un incremento gradual de  $T_3$  sérica, por la estimulación de la actividad de la enzima D1 secundaria a la elevación de los niveles de  $T_4$  libre.

#### 2.2.6. Coexistencia de enfermedad neonatal no relacionada con el tiroides

Se ha demostrado, mediante un modelo de regresión lineal, que las principales entidades perinatales que causan morbilidad en el prematuro, tales como infección, persistencia de conducto arterioso, enterocolitis necrotizante (*Necrotizing Enterocolitis*, NEC) o la dependencia de oxígeno, tienen repercusión sobre el nivel sérico de las hormonas tiroideas y TBG<sup>58</sup>.

Estas entidades están asociadas con el síndrome del enfermo eutiroides<sup>59</sup> y son especialmente prevalentes en los pacientes menores de 30 semanas. Su frecuencia en los niños de 23-27 semanas es el doble que en los pacientes nacidos entre las 28 y 30 semanas<sup>4</sup>. El grado de descenso hormonal está en relación con la duración y gravedad del síndrome del enfermo eutiroides<sup>58,60</sup>. Además, hay que considerar que los prematuros críticamente enfermos están medicados con fármacos que pueden afectar negativamente al balance hormonal tiroideo como dopamina<sup>61-65</sup>, dobutamina<sup>66</sup>, amiodarona<sup>67</sup>, algunos

agentes de contraste radiográfico<sup>49,68-70</sup>, corticoides<sup>71,72</sup>, metilxantinas, propranolol, morfina y heparina<sup>4,58,59</sup>.

#### 2.2.7. Insuficiente aporte de yodo

Los niveles séricos de T<sub>4</sub> libre, T<sub>3</sub>, TBG y TSH en el paciente pretérmino se ven afectados negativamente por la ingesta deficiente de yodo independientemente de la edad. Se estima que en los pacientes con hipotiroxinemia, entre 27 y 30 semanas, el déficit de yodo contribuye aproximadamente en un 30% a dicho estado, ya sea estando alimentados por vía enteral o por vía parenteral<sup>51</sup>.

La lactancia materna parece ser la mejor fuente de yodo para el paciente prematuro, pero está influenciada por la alimentación<sup>73</sup>. En regiones donde no existe deficiencia de yodo, su contenido oscila entre 150-180 µg/L<sup>18</sup>.

La ingesta necesaria para mantener un balance positivo de yodo debe ser al menos de 15 µg/kg/día en recién nacidos a término y de 30 µg/kg/día en pretérminos<sup>3,51,74</sup>. Para ello, las fórmulas artificiales de alimentación deberían contener 10 µg/dL y las específicas para el prematuro 20 µg/dL<sup>18,51</sup>.

En una serie de 67 pacientes nacidos antes de la semana 30, los aportes medios de yodo en aquellos alimentados exclusivamente por vía parenteral fueron de 3 µg/kg/día. Además, durante las primeras semanas de vida, los pacientes de 27 a 33 semanas enfermos presentaron una excreción urinaria de yodo 1,5 veces superior a los recién nacidos a término sanos. Cuanto más inmaduro es el prematuro mayor es el balance negativo entre ingesta-excreción urinaria de yodo. Este balance se va haciendo positivo a lo largo de las primeras semanas de edad postnatal<sup>51</sup>.

#### 2.2.8. Excesivo aporte de yodo

Las causas más frecuentes son el uso de desinfectantes yodados, que contienen 10000 µg/mL de yodo, y los medios de contraste utilizados en exploraciones radiológicas, con 250-370 mg/mL de yodo. En el niño a término y pretérmino, se desconoce la cantidad mínima de yodo que puede producir efecto de Wolf-Chaikoff, definido por la inhibición de

la función tiroidea a consecuencia de su administración excesiva, y dependerá de una serie de factores, como la presentación química del compuesto administrado, así como de una marcada sensibilidad individual<sup>51</sup>.

Para establecer el grado de alteración de la función tiroidea, en caso de administración de estos agentes, conviene realizar determinaciones séricas de T<sub>4</sub> y TSH, y seguimiento de la excreción urinaria de yodo. Las concentraciones urinarias de yodo por encima de 16 µg/dL, 20 µg/dL y 25 µg/dL se han relacionado con posible alteración de la función tiroidea en neonatos, con el consiguiente riesgo neurológico. Son grupo de especial riesgo los pacientes prematuros, dada la mayor vulnerabilidad de la glándula tiroidea al bloqueo por múltiples factores. Por ello, se recomienda el uso de clorhexidina para la desinfección de la piel y en los procedimientos quirúrgicos en el periodo neonatal<sup>51</sup>.

### 2.3. Implicaciones clínicas y pronósticas

El hecho de que las hormonas tiroideas sean indispensables para el desarrollo normal del cerebro y que estas se encuentren en baja concentración en el paciente prematuro, que de por sí es más vulnerable al daño neurológico, da sentido a la hipótesis de que el déficit de hormonas tiroideas sea, al menos en parte, un factor de riesgo de morbilidad neurológica de estos pacientes<sup>33</sup>, especialmente en los RNPEB. Siguiendo esta línea de pensamiento se han realizado diferentes estudios que ponen de manifiesto la relación existente entre la disfunción hormonal y alteraciones cognitivas y motoras, lesión estructural documentada por ultrasonografía cerebral (USC), o cambios en la velocidad de conducción nerviosa (**Tabla 4**). Igualmente, se ha mostrado una asociación entre los niveles de hormonas tiroideas y determinadas patologías como infección perinatal, hipoxemia o enfermedad pulmonar, persistencia de conducto arterioso, NEC o retinopatía de la prematuridad (*Retinopathy of Prematurity*, ROP)<sup>58,75</sup>.



**TABLA 4. Hipotiroxinemia transitoria del prematuro: efectos clínicos.**

Referencia Año publicación	Muestra Tipo estudio	Hallazgos
<b>76</b> 1986	Peso $\leq 1500$ g o EG $\leq 31$ s (n=33) Prospectivo	Asociación entre retraso en la velocidad de conducción nerviosa e hipotiroxinemia prolongada, especialmente en pacientes con soporte ventilatorio
<b>40,77</b> 1988, 1996	Peso $< 1850$ g (n=280 <sup>40</sup> ; n=236 <sup>77</sup> ) Prospectivo	En periodo neonatal la concentración sérica mínima de $T_3 < 0,3$ nmol/L se asocia a menor CI a los 18 meses y 8 años de vida
<b>78</b> 1992 <b>35</b> 1996	EG $< 32$ s ó Peso $< 1500$ g (n=563) Prospectivo	Relación positiva entre niveles de $T_4$ a la semana de vida y desarrollo psicomotor a los 2 años (EC); relación negativa con trastorno motor leve a los 5 años y con problemas escolares a los 9 años de vida
<b>36</b> 1996	EG $< 33$ s (n=463) Retrospectivo	$T_4$ en los 7 primeros días de vida por debajo de 2,6DE de la media se asocia con mayor riesgo de parálisis cerebral, odds ratio: 4,4 (IC95%: 1,0-18,6), y reducción del CI en 7 puntos (IC95%: 0,3-13,2 puntos) a los 2 años de vida
<b>79</b> 1998	Peso $< 1500$ g (n=343) Retrospectivo	Mayor incidencia de mortalidad y hemorragia intraventricular en pacientes con hipotiroxinemia en tamizaje inicial de prematuros $\leq 33$ s EG
<b>42</b> 1999	Peso 500-1500g (n=1414) Prospectivo	Prematuros con hipotiroxinemia en la primera semana de vida tienen el doble de riesgo de hiperecogenicidad en sustancia blanca cerebral por USC
<b>80</b> 2000	EG 30-35s (n=15) Prospectivo	Los valores séricos de $T_4$ libre determinados a las 40 semanas de edad postconcepcional se relacionan positivamente con niveles de atención, y los niveles de $T_4$ total con mejores habilidades motoras, ambos a los 3 meses (EC)
<b>81</b> 2002	EG 23-29 (n=128) EAC	Asociación de niveles bajos de $T_3$ libre y $T_4$ libre con mayor mortalidad y gravedad de enfermedad pulmonar
<b>43</b> 2002	Peso $< 2000$ g (n=54) Prospectivo	$T_4$ sérica $< 5,3 \mu\text{g/dL}$ (68 nmol/L) con TSH $< 20 \mu\text{UI/mL}$ en las primeras semanas de vida se asocia a alteraciones en USC, gravedad clínica y menor puntuación de Apgar a 1 minuto
<b>82</b> 2002	EG 25-30s (n=79) EAC	Niveles bajos de $T_4$ libre en las primeras 4 semanas de vida se relacionan con peor pronóstico cognitivo y de neurodesarrollo a los 2 y 5 años
<b>75</b> 2008 <b>83</b> 2009 <b>84</b> 2010	EG 30-35s (1ª fase n= 15 y 2ª fase n= 15+32) EG 23-35 (3ª fase n= 67) Prospectivo	Niveles reducidos de hormonas tiroideas se asocian con 1ª fase: reducción en la atención visual a los 3 meses (EC) 2ª fase: peor habilidad motora visual a los 12 y 18 meses (EC) 3ª fase: peor pronóstico neurocognitivo en el dominio de la atención a los 3 meses (EC) y peor sensibilidad al contraste y la visión de color a los 6 meses (EC). Además existe correlación entre la gravedad de ROP y valor de $T_4$ libre a las 4 semanas de vida
<b>46</b> 2010	EG $\leq 34$ s (n= 442) Prospectivo	Hipotiroxinemia se relaciona con peor puntuación en las escalas de McCarthy a los 5 años y medio (EC), excepto en la cuantitativa. Ajustando por diversos factores de confusión para el neurodesarrollo, mantiene peor puntuación en la escala cognitiva general y verbal
<b>47</b> 2010	EG $< 33$ s (n= 200) Prospectivo	Mayor necesidad de ventilación mecánica, síndrome de dificultad respiratoria y estancia hospitalaria en los prematuros con hipotiroxinemia

Donde CI significa coeficiente intelectual; EAC, estudio aleatorizado ciego; EC, edad corregida para la edad gestacional; EG, edad gestacional; IC95%, intervalo de confianza del 95%; n, tamaño muestral; s, semanas; ROP, retinopatía de la prematuridad; USC, ultrasonografía cerebral.

## 2.4. Estudios sobre el suplemento con hormonas tiroideas (SHT)

Aunque, como hemos visto, existen asociaciones entre los niveles bajos de hormonas tiroideas y la mortalidad y morbilidad, fundamentalmente neurológica, los estudios sobre el suplemento con hormonas tiroideas (SHT) no han sido determinantes en cuanto a los posibles beneficios clínicos de dicha intervención<sup>85-88</sup>. Se ha descrito que el SHT tendría un efecto diferenciado en función de la madurez del paciente, postulándose que aquellos de menor edad gestacional (<27 semanas) son los que potencialmente más se beneficiarían<sup>80,89,90</sup>. La **Tabla 5** recoge los principales estudios con intervención, SHT, en diferentes poblaciones de recién nacidos. Los principales hallazgos derivados de los mismos se detallan a continuación.

### 2.4.1. Efectos a nivel respiratorio del SHT

Los primeros estudios acerca del SHT fueron diseñados en base al objetivo de conseguir una mejoría clínica desde el punto de vista respiratorio<sup>91-94</sup>, dado que las hormonas tiroideas son importantes para la maduración pulmonar, tanto a nivel de la síntesis de surfactante<sup>95</sup> como de los mecanismos de reabsorción del líquido pulmonar<sup>96</sup>. Las concentraciones de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> son menores en pacientes prematuros con síndrome de distrés respiratorio<sup>44,97</sup>.

Algunos estudios se llevaron a cabo antes de que la administración antenatal de corticoides fuera una práctica común<sup>93,95,98,99</sup>. No obstante, no se encontraron diferencias en la necesidad de ventilación mecánica, fracción inspirada de oxígeno (*Fraccional inspired Oxygen*, FiO<sub>2</sub>), o incidencia/gravedad de displasia broncopulmonar (DBP). A principios de la década de los noventa, en un estudio se administró de manera directa T<sub>4</sub> en el propio saco amniótico, relatándose un efecto beneficioso en el cociente lecitina/esfingomielina en el líquido amniótico<sup>100</sup>. Dicho estudio, observacional, no ha sido contrastado con estudios aleatorizados posteriormente, en parte debido a la invasividad del procedimiento, y al hecho de demostrarse la efectividad rotunda de la administración antenatal de corticoides a la madre para la maduración pulmonar fetal. También se ha publicado la administración antenatal a la madre de TSH y glucocorticoides<sup>101</sup>, no observándose resultados beneficiosos para el paciente prematuro desde el punto de vista

respiratorio. Recientemente, se ha descrito menor duración de la ventilación mecánica en los pacientes que reciben SHT con T<sub>3</sub> (1µg/kg/día durante las dos primeras semanas de vida) y T<sub>4</sub> (4µg/kg/día en infusión continua ó 8µg/kg/día en bolo durante 42 días)<sup>102</sup>. Así mismo, se ha reportado que, en los recién nacidos  $\geq 35$  semanas que precisan ventilación mecánica o CPAP nasal en los primeros días de vida, los niveles de T<sub>4</sub> libre se relacionan con la gravedad de la enfermedad respiratoria. Aquéllos con inhalación de óxido nítrico tienen niveles de T<sub>4</sub> libre bajos y se plantea la duda de un posible beneficio del SHT<sup>49</sup>.

#### 2.4.2.Efectos del SHT en mortalidad

El suplemento con T<sub>4</sub> no ha mostrado repercusión sobre las tasas de mortalidad<sup>86</sup>. Únicamente un estudio<sup>99</sup> muestra un efecto positivo, si bien la alta prevalencia de verdadero hipotiroidismo en el grupo no tratado con SHT hace que la interpretación de los resultados sea difícil.

#### 2.4.3.Efectos hemodinámicosdel SHT

Ninguno de los estudios reflejado en **Tabla 5** se diseñó con el objetivo principal de estudiar los efectos del SHT en la función cardiaca. La valoración hemodinámica, por tanto, ha sido siempre un objetivo secundario y los resultados son diversos.

En una serie no se encontraron diferencias en la frecuencia cardiaca (FC) ni en la tensión arterial (TA) entre grupos de intervención<sup>103</sup>. En otro estudio<sup>89</sup> se describió que los pacientes <28s de edad gestacional que recibieron T<sub>4</sub> tuvieron una FC media más estable durante las cuatro primeras semanas de vida que los que recibieron placebo, cuya FC media descendió entre los días 7 y 14 de vida.

Los pacientes con hipotiroidismo probado durante la vida fetal o en periodo neonatal pueden tener retraso en el cierre del conducto arterioso<sup>104,105</sup>. Algunos estudios observaron cierto descenso en la incidencia del conducto arterioso persistente en los pacientes que recibieron SHT, tanto si fue con T<sub>4</sub><sup>89,91</sup> como con T<sub>3</sub><sup>81</sup>. Sin embargo, se desconoce si el SHT disminuye la necesidad de tratamiento farmacológico o quirúrgico de esta patología.

Existen en la literatura casos de pacientes a término con agenesia tiroidea y persistencia ductal donde el tratamiento con levotiroxina (L-T<sub>4</sub>) fue suficiente para su cierre<sup>106,107</sup>.

#### 2.4.4. Efectos del SHT en el neurodesarrollo

El estudio del desarrollo neurológico es el principal punto de interés de los investigadores en cuanto a los posibles efectos del SHT.

Durante los primeros 5 años de vida, no se ha objetivado mejoría en los pacientes que han recibido SHT<sup>89,98,108</sup>. Cabe señalar que existen diferencias analizando los efectos de la administración de hormonas tiroideas en función de la edad gestacional de los pacientes<sup>89</sup>, dado que los más inmaduros tienen más riesgo de morbilidad neurológica y menores niveles de T<sub>4</sub>. Antes de los 2 años, dichas diferencias no son apreciables. Sin embargo, la evaluación a los 2<sup>89,109</sup>, 5.7<sup>82,110</sup> y 10<sup>111</sup> años refleja un beneficio potencial del SHT para los prematuros de 25 y 26 semanas desde el punto de vista del desarrollo motor y la adaptación escolar. Estas diferencias podrían explicarse por los distintos niveles de expresión de la enzima D2 en los tejidos entre la semana 26 y 30 de gestación, siendo menor por debajo de las 29 semanas y mayor posteriormente<sup>90</sup>.

En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en 200 pacientes menores de 30 semanas de edad gestacional, donde se comparó la administración de T<sub>4</sub> a 8µg/kg/día durante las primeras 6 semanas de vida con placebo, no observaron diferencias en la velocidad de conducción nerviosa motora<sup>112</sup> ni en los potenciales evocados somatosensoriales<sup>113</sup>. Otro ensayo clínico aleatorizado con diferentes modalidades de intervención reportó una incidencia de hemorragia intraventricular similar en todos los grupos<sup>102</sup>. Sin embargo, se reportó menor tasa de alteraciones en la sustancia blanca caracterizadas por USC en los pacientes que recibieron bolo de T<sub>4</sub> de 4µg/kg/día en relación a los otros grupos de intervención (**Tabla 5**). Se ha publicado un protocolo de estudio, TIPIT<sup>114,115</sup>, en el que se pretende estudiar en pacientes menores de 28 semanas el efecto de la SHT sobre el tamaño cerebral y sus principales estructuras, la mielinización, la integridad de la sustancia blanca y la morfología vascular, mediante imagen por resonancia magnética y angioresonancia, al tiempo que se valorarán el crecimiento somático y el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Para ello, estos

pacientes recibirán, de forma aleatoria, L-T<sub>4</sub> o placebo hasta la semana 32 de edad postconcepcional.

En otro estudio se relatan beneficios en cuanto a la disminución de la incidencia de parálisis cerebral, pero en dicha población muestral se incluyen pacientes con criterios de hipotiroidismo verdadero<sup>116</sup>.

#### 2.4.5.Efectos del SHT sobre regulación del sistema endocrino

Las dosis de T<sub>4</sub> empleadas en los diferentes estudios varían no sólo en rango terapéutico, sino en duración, forma -bolo/perfusión continua- y vía de administración -oral (vo)/ intravenosa (iv)-. Los SHT con T<sub>4</sub> elevan significativamente los niveles de T<sub>4</sub> libre y puede prevenir su característico descenso si se da en la primera semana de vida y se mantiene al menos 2 semanas más<sup>89,91,108</sup>. Cuanto mayor sea la dosis, mayor el nivel de T<sub>4</sub> libre alcanzado<sup>90</sup>. Debido a la inmadurez del metabolismo tiroideo, con elevada actividad de la enzima D3, los niveles de rT<sub>3</sub> también aumentan, y en mayor medida cuanto más dosis de T<sub>4</sub> sea administrada<sup>108</sup>. La secreción de TSH se suprime y su duración también guarda relación directa con la dosis empleada. Como consecuencia del descenso de TSH, disminuye la producción y secreción de T<sub>3</sub>. Por eso la T<sub>3</sub> plasmática no aumenta en los pacientes tratados con T<sub>4</sub><sup>108,117,118</sup>, o incluso disminuye a las 2 semanas de iniciar el tratamiento<sup>116</sup>. Un estudio reciente<sup>102</sup> mostró que los pacientes con infusión continua de T<sub>4</sub> a 4µg/kg/día tuvieron menor supresión de TSH en comparación a los que recibieron T<sub>4</sub> en bolo o dosis más elevadas. Se sabe que la administración de T<sub>3</sub> también hace disminuir los valores de T<sub>4</sub> libre como consecuencia de la supresión de TSH<sup>92</sup>. Los niveles pico de T<sub>3</sub> en plasma alcanzados con un bolo iv de 0,5µg/kg y una infusión continua iv de 6µg/kg son comparables<sup>92,103</sup>. Cuando se asoció dosis de T<sub>3</sub> en bolo más 6 semanas de tratamiento con T<sub>4</sub>, el nivel de T<sub>4</sub> libre no cambió pero aumentó la concentración plasmática de T<sub>3</sub> a largo plazo<sup>119</sup>.

Es muy posible que la administración de hormonas tiroideas en bolo no sea la mejor manera de garantizar el estado de eutiroidismo a nivel celular. Las concentraciones pico de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> que se generan inmediatamente después podrían estimular la actividad de las desyodasas y dar como resultado niveles hormonales subóptimos o insuficientes en algunos tejidos<sup>120-122</sup>. Un trabajo experimental con ratas hipotiroideas demostró que la

infusión continua de hormonas tiroideas condujo a una restauración más eficaz de sus niveles séricos y de la acción de las desyodasas a nivel tisular<sup>120</sup>. Por eso, la dosificación de manera continua, especialmente iv, podría ser mucho más efectiva y, en cualquier caso, más fisiológica<sup>123</sup>.

La concentración de cortisol no varía con la administración de SHT<sup>92,103</sup>. Ningún estudio encuentra efectos secundarios de hipertiroidismo como hipertensión, elevación de FC, pérdida de peso o nerviosismo<sup>90</sup>.

#### 2.4.6.Efectos del SHT en otros tejidos

En general no se han encontrado diferencias en cuanto al tiempo de alimentación parenteral, ganancia ponderal o incidencia de NEC<sup>123</sup>.

Únicamente, en una serie se ha descrito mayor incidencia de NEC en los pacientes que recibieron infusión continua de T<sub>4</sub> a 8µg/kg/día, si bien no hubo diferencias en mortalidad asociada a esta patología (66%) al comparar los diferentes grupos de intervención<sup>102</sup>. Además, en este último estudio la ROP de grado  $\geq 3$  fue menor en los cuatro grupos que recibieron SHT en relación a los que recibieron placebo o yodo oral (5% vs 18%,  $p<0,04$ ).

TABLA 5. Estudios publicados acerca de los efectos del suplemento hormonal en el Hipotiroidismo Transitorio del Prematuro.

Referencia Año Publicación	Muestra Tipo de estudio	Intervención	Hallazgos
<b>99</b> 1981	<37s o <2200g; n=45/n*=55 Asignación controlada, abierto	T <sub>4</sub> 25µg/kg/d + T <sub>3</sub> 5µg/kg/d vo Todo el ingreso	Menor mortalidad (6,6% vs 29%) Menor ventilación mecánica
<b>98</b> 1984	25-28s; n=11/ n'=12 Aleatorizado, ciego	T <sub>4</sub> 10µg/kg/d De 10 a 66d	No diferencias en crecimiento ni duración de estancia hospitalaria
<b>94</b> 1988	<32 con SDR; n=18/ n*=18 Asignación controlada, abierto	T <sub>4</sub> 50µg/kg 1h y 24h tras parto	No diferencias en mortalidad, FiO <sub>2</sub> , días de asistencia respiratoria
<b>93</b> 1989	<32 con SDR; n=22/ n*=22 Asignación controlada, abierto	T <sub>3</sub> 25µg/kg 12,24,36 y 48h tras parto	No diferencias en mortalidad, presión arterial media, DBP. Menor FiO <sub>2</sub>
<b>108</b> 1997	<31s; n=20/ n'=20 Aleatorizado, ciego	Bolo T <sub>4</sub> 20µg/kg/d iv De 1 a 14d	No diferencias en FC, FiO <sub>2</sub> , días de ventilación mecánica, DBP, ingesta enteral de fluidos, ganancia ponderal
<b>82,89,109-111,117</b> 1997-2005	<30s n=100/n'=100 <sup>89,109</sup> n=81/ n'=75 <sup>82,110</sup> n= 58/n'=55 <sup>111</sup> Aleatorizado, ciego	T <sub>4</sub> 10µg/kg/d continuo iv 6 primeras semanas	<i>Efectos de T4 dependen de la EG</i> <u>2 años:</u> <27s tratados mejores índices de desarrollo mental. De 27-30s mejor puntuación en grupo <i>placebo</i> <u>5,7 años:</u> <27s tratados mejor desarrollo cognitivo y motor <u>10 años:</u> <27s <i>placebo</i> 5 veces más necesidad de educación especial. 29s tratados más educación especial que <i>placebo</i>
<b>91</b> 2000	<32s o 600-1500g; n=29/ n'=8 Aleatorizado, ciego	T <sub>4</sub> iv 10µg/kg/d- vo 20µg/kg/d De 2 a 21d	No diferencias en días de ventilación o DBP
<b>92</b> 2003	<30s; n=125/ n'=128 Aleatorizado, ciego	T <sub>3</sub> 6µg/kg/d continuo iv De 1 a 7d	No diferencia en mortalidad/ asistencia respiratoria en las primeras 2 semanas, DBP ni en USC
<b>103</b> 2004	<28s; n= 21(A11,B10) / n'=10 Aleatorizado, ciego	<u>A:</u> T <sub>3</sub> 0,5µg/kg bolo iv tras parto+ T <sub>4</sub> 8µg/kg/d 42d <u>B:</u> T <sub>4</sub> 8µg/kg/d 42d	No diferencias entre FC media, PA media y dosis acumulativa de inotrópicos entre pacientes tratados y <i>placebo</i>
<b>102</b> 2009	De 24 a <28s n= 114 (Y 24, B <sub>4</sub> 24, C <sub>4</sub> 24, B <sub>8</sub> 20, C <sub>8</sub> 25) / n'=27 Aleatorizado, ciego	<u>Y:</u> yodo 30 µg/kg/d, 42d T <sub>3</sub> 0.5µg/kg/d 14d + T <sub>4</sub> : <u>B<sub>4</sub>:</u> 4µg/kg/d bolo, 42d <u>C<sub>4</sub>:</u> 4µg/kg/d continuo, 42d <u>B<sub>8</sub>:</u> 8µg/kg/d bolo,42d <u>C<sub>8</sub>:</u> 8µg/kg/d continuo, 42d	La elevación de T <sub>4</sub> total con leve supresión de TSH muestra tendencia a beneficios clínicos usando suplemento de T <sub>4</sub> 4µg/kg/d continuo durante 42 días. Pendiente ver efecto en el neurodesarrollo a largo plazo
<b>116</b> Aceptado para publicación	De 23 a <28s C <sub>1</sub> (n=54)/ C <sub>2</sub> (n= 60) Cohortes retrospectivo	T <sub>4</sub> , dosis y tiempo variable C <sub>1</sub> : si síntomas de hipotiroidismo C <sub>2</sub> : si T <sub>4</sub> libre < 0.8ng/dL	Menor incidencia de PC a los 18 meses y 3 años de EC en C <sub>2</sub>

Donde C significa cohorte; d, día; DBP, displasia broncopulmonar; EC, edad corregida para la edad gestacional; EG, edad gestacional; FC, frecuencia cardíaca; iv, vía intravenosa; n, pacientes tratados; n', pacientes con *placebo*; n\*, pacientes sin intervención; PA, presión arterial; PC, parálisis cerebral; s, semanas de edad gestacional; SDR, síndrome de distrés respiratorio; vo, vía oral/enteral; vs, versus; USC, ultrasonografía cerebral.

## 2.5. Similitudes con el síndrome del enfermo eutiroideo

### 2.5.1. Definición y fisiopatología

El síndrome del enfermo eutiroideo también se describe en la literatura como síndrome de enfermedad no tiroidea o síndrome de  $T_3$  baja<sup>4</sup>. En los pacientes críticamente enfermos se objetivan múltiples anomalías en el eje hipófiso-tiroideo, incluyendo baja respuesta de TSH al estímulo de TRH, disminución de la secreción pulsátil de TSH y disminución de los niveles séricos de hormonas tiroideas<sup>59</sup>. El descenso de los niveles séricos de  $T_3$  total y  $T_3$  libre es el hallazgo predominante, observándose un descenso de  $T_3$  total hasta en el 70% de los pacientes hospitalizados<sup>59</sup>. Conforme la duración y la gravedad de la enfermedad aumentan, también existe descenso de  $T_4$  total e incluso  $T_4$  libre, de forma que hasta el 50% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos presentan valores bajos de  $T_4$  asociados a disminución de  $T_3$ <sup>59</sup>.

Otro hallazgo es la reducción sérica de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas, principalmente TBG. Este hecho puede producir inicialmente aumento de  $T_4$  libre que, a su vez, induce supresión de TSH y de la secreción hormonal por regulación negativa de su producción<sup>59</sup>.

A nivel tisular se produce disminución de la expresión y de la actividad de las enzimas D1 y D2<sup>124-126</sup>, reduciéndose la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$  y favoreciendo así la formación de  $rT_3$  y formas sulfatadas. Se ha puesto en evidencia, además, un menor transporte de  $T_4$  a través de la membrana celular<sup>127</sup>. A la inhibición de las desyodasas contribuyen múltiples factores como los niveles altos de cortisol, la administración exógena de glucocorticoides, el uso de amiodarona, algunas citoquinas y sus factores de transcripción (factor de necrosis tumoral, interferón  $\alpha$ , interleukina 6), los ácidos grasos libres o la baja ingesta calórica. La dopamina<sup>61-64</sup> y la dobutamina<sup>66</sup> pueden inducir o agravar también el síndrome del enfermo eutiroideo mediante la supresión de la secreción de TSH.



Estos cambios se han descrito en diversidad de situaciones clínicas: *bypass* cardiopulmonar (BCP) donde el descenso sérico de  $T_3$  es del 30-40%<sup>128</sup> en adultos, sepsis, infarto de miocardio, múltiples cirugías, malnutrición proteico-calórica o anorexia nerviosa, cetoacidosis diabética, cirrosis, trauma severo, fallo renal y quemaduras, entre otros<sup>59,129</sup>.

Es fundamental tener presente que los niveles de  $T_4$ ,  $T_3$  y  $rT_3$  se relacionan con la severidad de la enfermedad<sup>59,129</sup>.

#### 2.5.2. Estudios de SHT en el síndrome del enfermo eutiroideo

A día de hoy existe controversia en cuanto a la etiología e importancia de los cambios hormonales descritos. Resulta difícil distinguir si hay que entenderlos como un cambio adaptativo en el enfermo que permite reducir la tasa metabólica como respuesta fisiológica al estrés, o si realmente estos cambios representan un verdadero hipotiroidismo central adquirido y transitorio. A su vez debemos valorar si estos cambios son parte relevante en el proceso de la enfermedad o son marcadores asociados de su gravedad, y por tanto, si merece la pena su tratamiento. Del mismo modo, debe sopesarse el posible efecto perjudicial que la administración de hormonas tiroideas pudiera tener sobre el metabolismo graso y proteico o el sistema cardiovascular. El sinergismo de  $T_3$  con niveles altos de catecolaminas circulantes o el aumento de demanda de oxígeno en la circulación coronaria pueden conllevar riesgo de espasmo, isquemia, arritmias o incluso muerte.

Se han realizado estudios en pacientes en diversas situaciones clínicas como sepsis, distrés respiratorio agudo y especialmente enfermedades cardíacas (**Tabla 6A y 6B**).

En la cirugía extracorpórea con BCP son característicos los niveles bajos de  $T_3$  total y libre, descenso de TBG y aumento de  $rT_3$  durante el procedimiento y hasta 24 horas después<sup>130</sup>. Además, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica postquirúrgica asociado a la circulación extracorpórea produce eventos clínicos que

contribuyen a dichos cambios hormonales, tales como menor gasto cardiaco, fuga capilar, retención líquida o liberación de citoquinas<sup>59,131</sup>.

En el paciente neonatal y pediátrico operado de corazón, con o sin BCP, y de forma independiente a la complejidad quirúrgica, se describe también el síndrome del enfermo eutiroideo<sup>132-136</sup> (**Tabla 6B**). Además, al igual que en el adulto, su gravedad se relaciona inversamente con los niveles séricos de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> libre<sup>132,137</sup>. En el niño el descenso de los niveles hormonales tiroideos puede ser incluso más intenso<sup>138</sup> y la vida media de los suplementos de T<sub>3</sub> es tres veces más corta<sup>128</sup>.

Los estudios de administración de T<sub>3</sub> en la cirugía cardiaca pediátrica son limitados en cuanto al volumen de la muestra y la heterogeneidad de la edad y los diagnósticos<sup>139-142</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que el SHT se tolera bien y sugieren una posible mejoría en la función cardiaca. No obstante, la administración de T<sub>3</sub> a estos pacientes carece de la suficiente evidencia. En el año 2004 se publicó un protocolo de ensayo clínico multicéntrico (TRICC) sobre la administración de T<sub>3</sub> a niños <2 años sometidos a cirugía cardiaca, estratificándose por diagnóstico de cardiopatía congénita<sup>143</sup>. En él, se esperaba reclutar 200 pacientes y tendría como objetivo principal valorar la duración de la ventilación mecánica tras BCP.

En otra serie se empleó la administración de T<sub>4</sub> para la estabilización hemodinámica de pacientes pediátricos en estado de muerte cerebral y posibles candidatos a ser donantes de órganos<sup>144</sup>.

En adultos, la experiencia clínica de administración de T<sub>3</sub> es variable (**Tabla 6A**). Algunos ensayos clínicos en el contexto de cirugía cardiaca han demostrado que puede mejorar los parámetros hemodinámicos reduciendo la resistencia vascular periférica y aumentando el gasto cardiaco<sup>145,146</sup>. No obstante, otros estudios describen escaso o nulo beneficio del tratamiento con T<sub>3</sub> a corto plazo<sup>147-149</sup>. Recientemente, se ha publicado mejoría en la función ventricular y el perfil hormonal en los enfermos clínicamente estables con miocardiopatía dilatada de origen isquémico y no isquémico con la administración de SHT<sup>150</sup>.

En un modelo experimental con ratones<sup>151</sup> se ha descrito que el aumento específico de la actividad de la enzima D2 en el miocardio favoreció la elevación de T<sub>3</sub> y mejoró la contractilidad cardiaca. A su vez, simulando una situación de sobrecarga de presión, se determinó la prevención de la disfunción miocárdica, los cambios secundarios en la expresión genética y la alteración en el remodelado cardiaco.

De igual modo, existen publicaciones sobre el empleo de hormonas tiroideas en el trasplante cardiaco<sup>152-154</sup> y en pacientes adultos en situación de muerte cerebral candidatos a ser donantes de órganos<sup>155-157</sup>. Los resultados son dispares y el empleo general de SHT no está suficientemente documentado.

TABLA 6A. Estudios sobre SHT en el síndrome del enfermo eutiroides del adulto.

Referencia Año Publicación	Muestra Tipo de estudio	Entidad a tratar	Intervención	Hallazgos
<b>158,159</b> 1986	n=11/n'=12 Aleatorizado	Ingreso en UCI con T <sub>4</sub> total<5µg/dL	T <sub>4</sub> iv 1,5 µg/Kg/d 2 semanas	No se encuentran efectos beneficiosos con SHT Supresión de TSH en los pacientes tratados
<b>145</b> 1989	<u>A</u> : n=12/n':12 <u>B</u> : n=13/n':11 Aleatorizado	Cirugía coronaria	Distintos bolos de T <sub>3</sub> primeras 24h	En pacientes con SHT: <u>A</u> : FEVI <30%, menos inotrópicos y diuréticos <u>B</u> : FEVI >40%, mejor volumen latido y GC, menor RVP
<b>148</b> 1994	n=15/n'=15 Aleatorizado	Cirugía coronaria	Bolo ivT <sub>3</sub> 0,15µg/Kg y 4 bolos iv0,1µg/Kg/h a las 0,4, 9, 14h tras BCP	No diferencias hemodinámicas significativas. Podría disminuir el uso de vasodilatadores, pero aumenta la FC
<b>149</b> 1995	n=71/n'=71 Aleatorizado	Cirugía coronaria	Bolo iv T <sub>3</sub> 0,8µg/Kg y 0,113µg/Kg/h iv 6h tras BCP	SHT mejora GC y disminuye RVP en 24h No diferencias en arritmias, inotrópicos/ vasodiladores, mortalidad/morbilidad perioperatoria
<b>147</b> 1996	n= 134 ( <u>A</u> 66, <u>B</u> 68) /n'=71 Aleatorizado	Cirugía coronaria	<u>A</u> : Bolo iv T <sub>3</sub> 0,8µg/Kg y 0,12µg/Kg/h iv 6h tras BCP <u>B</u> : Dopamina 5µg/Kg/min	T <sub>3</sub> previene el descenso sérico de hormonas tiroideas tras BCP Sin cambios en variables hemodinámicas ni en requerimientos de inotrópicos
<b>146</b> 1999	n=81/n'=89 Aleatorizado	Cirugía coronaria electiva	Bolo ivT <sub>3</sub> 0,4µg/Kg y continuo iv 0,1µg/Kg/h 6h tras BCP	SHT mejora la función ventricular postcirugía, menor soporte inotrópico y ventilación mecánica, menor isquemia miocárdica, menor FA, menor dependencia de marcapasos
<b>150</b> 2008	n=10/ n'=10 Aleatorizado	Miocardiopatía dilatada	T <sub>3</sub> 20µg/m <sup>2</sup> ivcontinua 3d	Pacientes tratados menor FC, menores niveles de NA, pro- BNP y aldosterona, menor volumen telediastólico en VI y aumento del volumen-latido a corto plazo

Donde BCP significa *bypass* cardiopulmonar; BNP, péptido natriurético cerebral; d; día; FA, fibrilación auricular; FC, frecuencia cardíaca; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GC, gasto cardíaco; h, horas; iv, vía intravenosa; n, pacientes tratados; n', pacientes con placebo; NA: noradrenalina; RVP, resistencia vascular periférica; SHT, suplemento con hormonas tiroideas; VI, ventrículo izquierdo; UCI, unidad de cuidados intensivos.

TABLA 6B. Estudios sobre SHT en el síndrome del enfermo eutiroides del paciente pediátrico.

Referencia Año Publicación	Muestra Tipo de estudio	Entidad a tratar	Intervención	Hallazgos
<b>160</b> 1998	Niños n= 7A, 7B Prospectivo	Cirugía de CC diversa con bajo GC	A: bolo ivT <sub>3</sub> 0,4μg/Kg + infusión T <sub>3</sub> 0,2μg/Kg/h por 8h B: bolo iv T <sub>3</sub> 0,4μg/Kg + infusión T <sub>3</sub> 0,4μg/Kg/h por 24h	Hipotensión persistente, vasodilatación de brazos y piernas y fallo renal agudo en un paciente con síndrome de Down y TF, perteneciente a grupo A y con error en perfusión (14h en vez de 8h). Remisión tras hemofiltración. Grupo B sin complicaciones.
<b>128</b> 2000	1-6 años n=A7,B8,C6/n'=7 Aleatorizado	Cirugía tipo Fontan	A: Bolo ivT <sub>3</sub> 0,4μg/Kg tras BCP B: Bolo iv T <sub>3</sub> 0,6μg/Kg tras BCP C: Bolo iv T <sub>3</sub> 0,8μg/Kg tras BCP	Aumento dosis dependiente de niveles séricos de T <sub>3</sub> total y libre. Mayor nivel de TSH y menor T <sub>3</sub> reversa a las 120 horas respecto placebo. La vida media de T <sub>3</sub> libre es de 7h. No efectos adversos
<b>139</b> 2000	RN-10 años n=20/n'=20 Aleatorizado	Cirugía de CC diversa	T <sub>3</sub> iv continua tras BCP - 2μg/Kg/hdurante 1d - 1μg/Kg/h por 12d	Aumenta niveles de T <sub>3</sub> plasmática, mejora función miocárdica especialmente si bajo GC postoperatorio, reduce necesidad de cuidados intensivos postquirúrgicos, sin efectos adversos ni retraso en la recuperación de la función tiroidea
<b>140</b> 2000	<1año n=7/n'=7 Aleatorizado	CIV Fallot	boloiv T <sub>3</sub> 0,4μg/Kg: - antes de BCP - con perfusión miocárdica	T <sub>3</sub> total y libre en primeras 24h similares a niveles pre-BCP Elevación de FC sin descenso de TA sistémica
<b>141</b> 2001	RN-18 años n= 14/ n*=14 Aleatorizado	Cirugía de CC diversa T <sub>3</sub> < 40 ng/dL (60ng/dL en RN) días 0,1 ó 2 postQ y con VM	Infusión iv T <sub>3</sub> de 0,05 a 0,15μg/Kg/h para mantener niveles séricos de T <sub>3</sub> total entre 80-200 ng/dL.	Tratamiento seguro sin efectos adversos en la presión arterial, frecuencia cardíaca ritmo cardíaco. Los RN con SHT tienen menor puntuación en escalas de valoración de cuidado postquirúrgico y menor soporte inotrópico
<b>142</b> 2005	RN término n=22/n'=20 Aleatorizado	IAAo+CIV (Norwood o biventricular)	T <sub>3</sub> 0,05μg/Kg/día iv 3d tras BCP	Menor tiempo en conseguir balance negativo de fluidos Mayor PA sistólica y media. No diferencias en PA diastólica y FC No diferencias en el índice cardíaco a las 24h
<b>144</b> 2004	<18años n=91/n*=80 Cohortes retrospectivo	Muerte cerebral/ Donación órganos	Bolo T <sub>4</sub> iv + infusión T <sub>4</sub> 0-12h hasta trasplante	Menor uso de inotrópicos en pacientes en estado de muerte cerebral e inestabilidad hemodinámica

Donde BCP significa *bypass* cardiopulmonar; CC, cardiopatía congénita; CIV: comunicación interventricular; d, día; FC, frecuencia cardíaca; GC, gasto cardíaco; h, horas; IAAo, interrupción del arco aórtico; n, pacientes tratados; n', pacientes con placebo; n\*, pacientes control; postQ, postcirugía; RN, recién nacido; TA: presión arterial; TF, tetralogía de Fallot; VM, ventilación mecánica.

### 3. Función tiroidea y el sistema cardiovascular

La hormona tiroidea tiene un efecto importante en gran cantidad de los procesos metabólicos de prácticamente la totalidad de los tejidos, siendo el corazón uno de los más sensibles<sup>67</sup>. Las hormonas tiroideas actúan sobre la actividad contráctil, la función electrofisiológica y la estructura miocárdica<sup>161-165</sup>. Además, el tono vascular, el perfil lipídico y el consumo de oxígeno a diferente nivel tisular están marcadamente influenciados por el estado tiroideo<sup>166</sup>.

#### 3.1. Mecanismos celulares en el miocardiocito y el músculo liso vascular

Conocer los mecanismos celulares de acción de las hormonas tiroideas sobre el corazón y el sistema cardiovascular nos permite entender los cambios que se producen a nivel del gasto y ritmo cardiaco, TA, contractilidad miocárdica y resistencia vascular periférica. Los efectos de los tiroideos en el corazón comprenden tres mecanismos principales: la acción directa de las hormonas tiroideas sobre el corazón, cambios secundarios a modificaciones en la situación hemodinámica y por último, efectos mediados por la interacción con el sistema nervioso simpático<sup>67</sup>.

Como sabemos, la glándula tiroidea secreta fundamentalmente T<sub>4</sub>, lo cual supone el 85% de su secreción hormonal, y ésta se convierte en T<sub>3</sub> por 5'-monodesyodación realizada en tejidos como el hígado, riñón y músculo esquelético<sup>163</sup>. En el miocardiocito, sin embargo, no existe una actividad relevante de las desyodasas, por lo que depende de la presencia de T<sub>3</sub> sérica y su transporte al interior celular<sup>167</sup>. Una vez en la célula, la T<sub>3</sub> realiza su acción mediante unión a TRs induciendo la transcripción de genes regulados positivamente por acoplamiento en las regiones promotoras con elementos de respuesta a las hormonas tiroideas (*T<sub>3</sub> Response Elements*, TREs)<sup>164,168</sup>. También puede existir la regulación negativa de la transcripción genética (**Fig. 8**).

Los TRs pertenecen a la superfamilia de los receptores de hormonas esteroideas, pero a diferencia de éstos, pueden unirse a TREs en presencia o ausencia de ligando. Los TRs predominantes en el corazón son los TR $\alpha$ , localizado en el cromosoma 17<sup>67</sup>. La unión con TREs forma monómeros o, más frecuentemente, heterodímeros con una de

las tres isoformas del receptor de retinoide X (*Retinoid X Receptor*: RXR $\alpha$ , RXR $\beta$  ó RXR $\gamma$ )<sup>164</sup>.

En **Tabla 7** se refleja la modulación de la expresión de múltiples genes clave para la estructura y función miocitaria. La mayoría de los efectos de las hormonas tiroideas sobre el corazón están mediados por el cambio en la expresión de distintos genes clave para la coordinación electromecánica miocitaria. Los genes de las cadenas pesadas de la miosina codifican las dos isoformas de proteínas contráctiles del filamento grueso en el miocardiocito:  $\alpha$ -miosina, la forma rápida, y  $\beta$ -miosina, la forma lenta. La síntesis de dichas isoformas se modifica en respuesta al nivel hormonal tiroideo y a los cambios hemodinámicos subsiguientes sobre el corazón<sup>67,169-172</sup>. La Ca<sup>2+</sup>-ATPasa del retículo sarcoplásmico y su inhibidor, el fosfolamban, regulan el ciclo del calcio intracelular durante la diástole. Estos cuatro genes son, en gran parte, los encargados de la función contráctil y de la relajación diastólica en el músculo cardíaco<sup>173</sup>.

**TABLA 7. Efectos de las hormonas tiroideas sobre la codificación genética de proteínas cardíacas**<sup>67,163,164</sup>.

REGULACIÓN POSITIVA	REGULACIÓN NEGATIVA
Cadena pesada $\alpha$ -miosina Ca <sup>2+</sup> -ATPasa retículo sarcoplásmico Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPasa Receptor $\beta$ 1 adrenérgico Hormona natriurética atrial Canales de K <sup>+</sup> voltaje dependientes (Kv1.5, Kv4.2, Kv4.3) Transportador de glucosa (Glu-4) Troponina cardíaca	Cadena pesada $\beta$ -miosina Fosfolamban Tipo V y VI adenililciclasa Receptor nuclear de hormona tiroidea $\alpha$ 1 Intercambiador Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> Transportador de glucosa (Glu-1)

La actividad de marcapasos del corazón reside en células especializadas que son capaces de generar por sí mismas un potencial de acción sin señal de entrada. Las hormonas tiroideas pueden afectar a las corrientes de repolarización, y por tanto, a la duración del potencial de acción<sup>174-176</sup>.

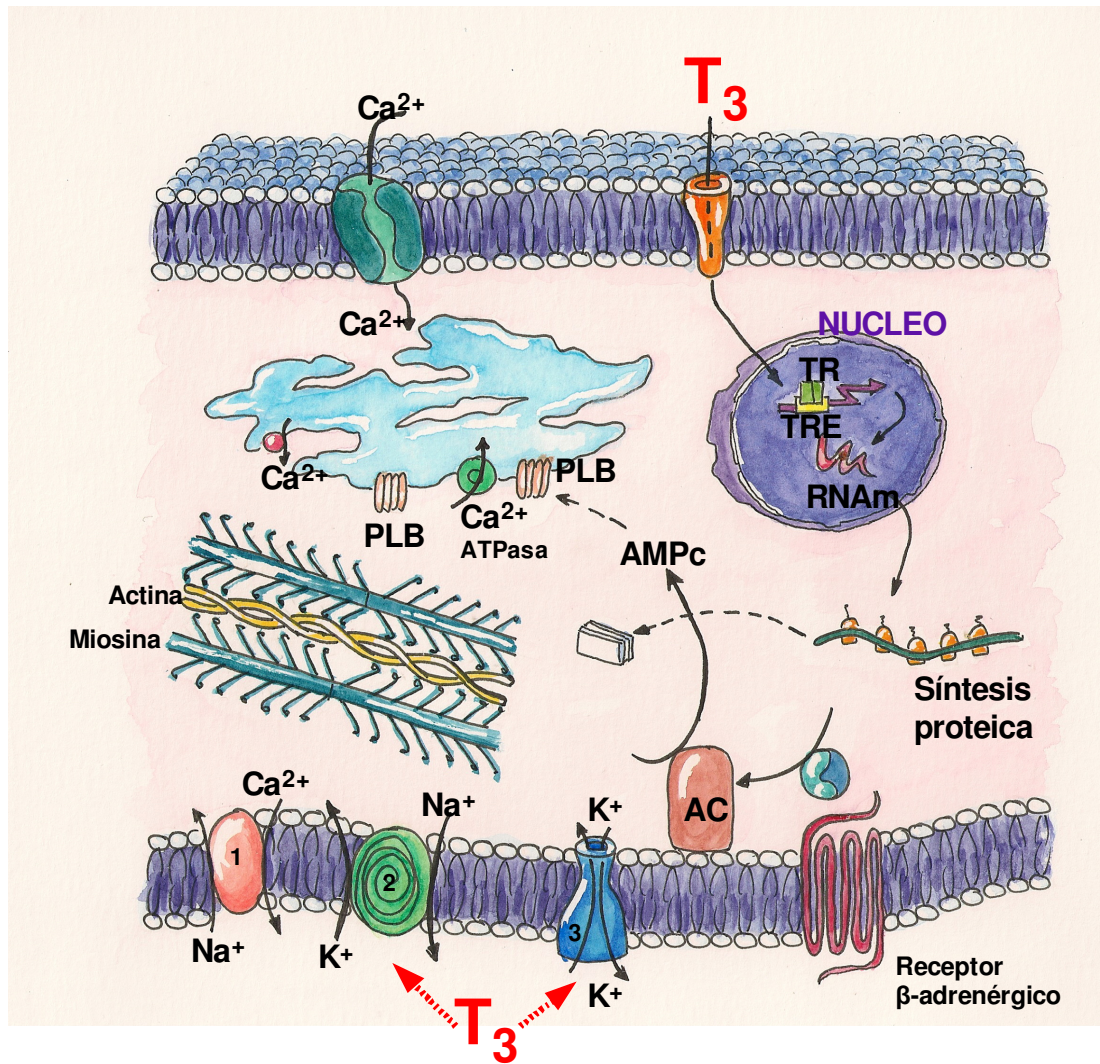
La elevación característica de TSH que se produce en el recién nacido tras el parto, con la elevación secundaria del resto de las hormonas tiroideas, es clave en la reprogramación genética cardíaca para la adaptación del feto a la vida extrauterina. Es responsable de las modificaciones en la homeostasis del calcio intracelular, el contenido de las cadenas pesadas de la miosina y en el perfil del potencial de acción<sup>151,177,178</sup>.

Las hormonas tiroideas también tienen efectos extranucleares en el miocardio y en la musculatura vascular sistémica. Son acciones rápidas mediadas por  $T_3$ , que no conllevan fenómenos de transcripción dependientes de TREs. Consisten en cambios en los canales de membrana para sodio, potasio y calcio, acción sobre la polimerización de la actina y sobre el traslocador del nucleótido de adenina en la membrana mitocondrial, así como sobre una variedad de vías de señalización intracelular del corazón y de la musculatura lisa vascular<sup>179,180</sup>.

Por otra parte, la hormona tiroidea incrementa los niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para el receptor adrenérgico  $\beta_1$  y se cree que puede modificar su afinidad a los agonistas adrenérgicos, de modo que la estimulación con isoproterenol de la actividad de la adenilciclase aumenta en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo<sup>67</sup>.

En conjunto, estas acciones se encargan de moderar la función cardíaca y la situación hemodinámica cardiovascular.





**FIGURA 8.** Mecanismos celulares de acción de  $T_3$  sobre el miocardiocito.

Las acciones de  $T_3$  sobre el miocardiocito se llevan a cabo mediante mecanismos genómicos y no genómicos. Los primeros implican la unión de  $T_3$  con receptores tiroideos (TR) y elementos de respuesta a las hormonas tiroideas (TRE) para regular la transcripción de genes específicos cardiacos. Los segundos mecanismos tienen relación con la modulación del paso de iones a través de los canales de membrana (flechas de color rojo)<sup>163</sup>. Donde AC significa adenililciclase y PLB, fosolambán. 1: Intercambiador  $Na^+-Ca^{2+}$ ; 2:  $Na^+-K^+$  ATPasa; 3: canales de  $K^+$  voltaje-dependientes.

### 3.2. Efectos directos de las hormonas tiroideas sobre el corazón

Las acciones moleculares sobre el metabolismo cardiaco son múltiples<sup>181</sup> y regulan la actividad contráctil, la función electrofisiológica y la estructura del músculo cardiaco. En cuanto a la actividad contráctil, las hormonas tiroideas aceleran la velocidad e intensidad de la contracción sistólica así como la de la función diastólica, según experimentos realizados sobre animales y en pacientes con insuficiencia cardiaca<sup>165</sup>. Las hormonas tiroideas incrementan la FC, de modo que la taquicardia en

reposo puede ser uno de los signos clave en la exploración del paciente hipertiroideo<sup>166</sup>, e incluso se relacionan con la aparición de arritmias auriculares como la fibrilación auricular<sup>182</sup>. Por otro lado, la estimulación de receptores  $\beta$ -adrenérgicos causa un aumento intracelular del adenosin monofosfato cíclico (AMPc), que a su vez, acelera la despolarización diastólica y aumenta la FC<sup>163,183</sup>.

En cuanto a la estructura del corazón, el hipertiroidismo estimula la síntesis de proteínas que, tras un tiempo de evolución, da lugar a hipertrofia concéntrica miocárdica, tanto en estudios realizados en humanos como en animales de experimentación<sup>166</sup>. Este crecimiento cardíaco es fundamentalmente secundario al aumento de la carga hemodinámica impuesta por dicho estado clínico y desaparece en la medida en que mejora el estado tiroideo<sup>170,184-186</sup>.

### 3.3. Acción de las hormonas tiroideas sobre la regulación cardiovascular

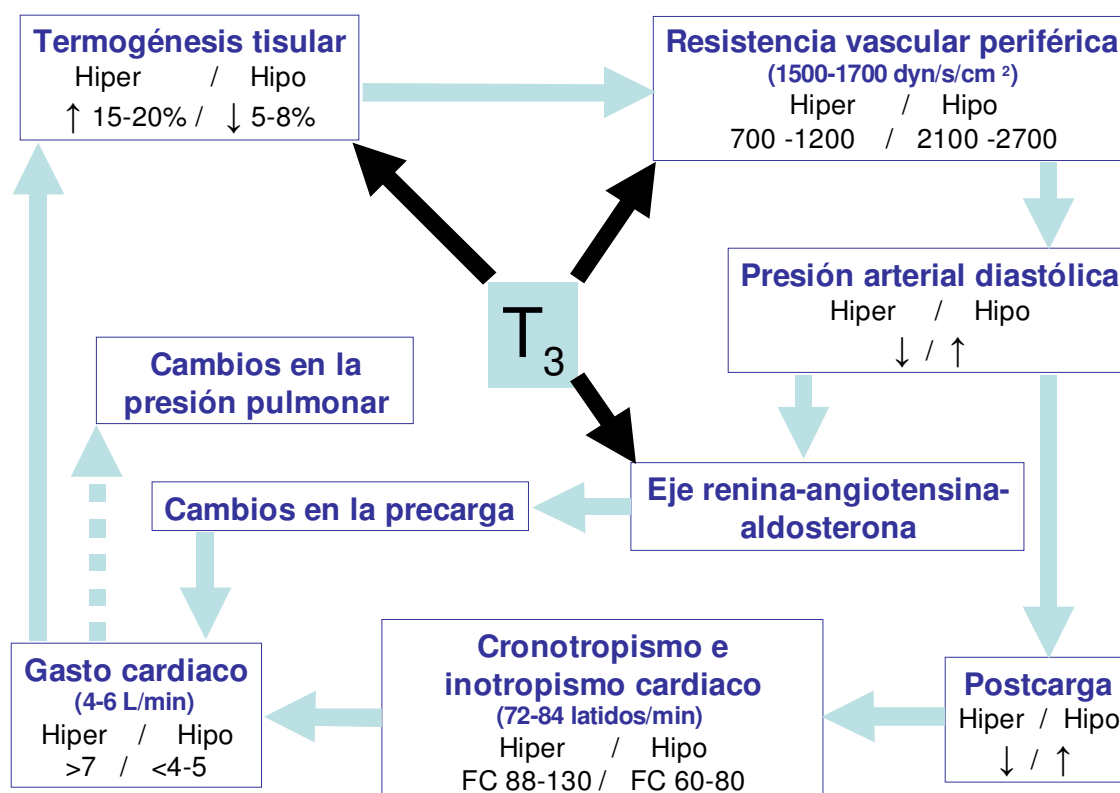
Las hormonas tiroideas producen un descenso de la resistencia en las arteriolas periféricas mediante un efecto directo sobre el músculo liso vascular regulando la síntesis de óxido nítrico endotelial y mediante acciones no genómicas sobre canales iónicos de membrana<sup>163,187</sup>.

De este modo, se produce una disminución de la TA media (TAM), que detectada por el aparato yuxtaglomerular del riñón, activa el sistema de renina-angiotensina-aldosterona y aumenta la reabsorción de sodio renal. A su vez, la  $T_3$  actúa directamente aumentando la síntesis del sustrato de renina en el hígado<sup>188</sup>. Por eso, mientras las hormonas tiroideas disminuyen las resistencias vasculares y la postcarga, también aumentan el volumen sanguíneo y la precarga, contribuyendo al característico aumento del gasto cardíaco<sup>163</sup> (**Fig. 9**).

La expresión del gen de la prohormona de ambos péptidos natriuréticos (atrial y cerebral), secretados por los miocardiocitos y reguladores del balance sodio-agua, depende de las hormonas tiroideas y cambia en función de las variaciones en la TA y situaciones clínicas de enfermedad que afectan a la función cardíaca<sup>163</sup>.

La  $T_3$  incrementa la síntesis de eritropoyetina, aumentando la masa de células rojas sanguíneas.

También se ha descrito un posible papel de las hormonas tiroideas sobre la angiogénesis<sup>189-192</sup>.



**FIGURA 9.** Acción de las hormonas tiroideas sobre el sistema cardiovascular.

Las hormonas tiroideas actúan a nivel del miocardiocito, la musculatura lisa vascular y el eje renina-angiotensina-aldosterona, modulando el gasto cardíaco<sup>160</sup>. Donde Hiper significa hipertiroidismo; Hipo, hipotiroidismo y FC, Frecuencia cardíaca.

Se han realizado estudios en grupos de población adulta que sugieren cambios en la TA en todo el espectro de la función tiroidea. Concretamente, en un estudio<sup>193</sup>, se ha descrito correlación lineal entre TSH y TA, tanto sistólica como diastólica. Otros estudios no han encontrado dicha relación<sup>194-196</sup>.

Las hormonas tiroideas aumentan la tasa metabólica basal en prácticamente todos los tejidos y órganos, lo cual provoca cambios en el gasto cardíaco, la resistencia vascular periférica y la TA. En muchos aspectos estas variaciones son similares a la respuesta fisiológica al ejercicio<sup>197</sup>.

En el hipertiroidismo es característica la elevación de la TA sistólica. Se ha descrito aumento de la rigidez arterial pese a que las resistencias vasculares sistémicas tienden a disminuir<sup>198</sup>. Por el contrario, en el hipotiroidismo existe disfunción endotelial y alteración en la relajación del músculo liso vascular, haciendo que aumente la resistencia vascular sistémica<sup>199,200</sup>. Hasta un 30% de los pacientes tienen hipertensión diastólica y con tratamiento hormonal sustitutivo, L-T<sub>4</sub>, se puede conseguir restaurar a la normalidad la vasodilatación dependiente de endotelio y la TA<sup>201</sup>. La administración de TSH recombinante humana a pacientes tiroidectomizados produce vasodilatación mediada por endotelio, independiente de los cambios hemodinámicos sistémicos<sup>202,203</sup>. También se ha descrito hipertensión pulmonar en pacientes con disfunción tiroidea, especialmente con el hipertiroidismo<sup>204</sup>. Algunos autores postulan que la disminución de la resistencia vascular, antes descrita, no se produce en el territorio vascular pulmonar<sup>197</sup>. Sin embargo, en un estudio realizado sobre pacientes adultos diagnosticados de hipertensión pulmonar primaria, se objetivó hipotiroidismo en más del 20%<sup>205</sup>.

También son características las alteraciones en el perfil lipídico<sup>168,206,207</sup>.

La disfunción tiroidea subclínica en el adulto se define con el hallazgo de niveles séricos de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> dentro de los límites de referencia acompañados de valores anormales de TSH. Su significación clínica es tema actual de controversia<sup>208,209</sup>, especialmente por sus posibles efectos adversos desde el punto de vista cardiovascular<sup>210-212</sup>. Por otro lado, los niveles de TSH, dentro del rango de referencia normal, se han relacionado con la mortalidad por enfermedad coronaria en mujeres de forma positiva y lineal<sup>213</sup> y con la concentración sérica de lípidos<sup>206</sup>.

#### **4. Valoración hemodinámica no invasiva neonatal**

La valoración hemodinámica neonatal precisa de instrumentos objetivos que permitan entender los complicados procesos de adaptación circulatoria en la etapa transicional, así como en los procesos de enfermedad, tanto en el recién nacido a término como en el prematuro. Los parámetros clínicos habitualmente utilizados, como

la TA o el relleno capilar<sup>214-216</sup>, tienen limitaciones para la valoración del estado cardiovascular, y actualmente son discutidos como auténticos biomarcadores de fracaso hemodinámico y, por tanto, como guía para su manejo, en particular en el paciente prematuro. Por tanto, para conseguir una valoración hemodinámica completa, es imprescindible valerse de otra instrumentación complementaria, cobrando en los últimos años cada vez más protagonismo las técnicas no invasivas de monitorización, tales como la ecocardiografía y la espectroscopia cercana a la luz infrarroja de resolución espacial (*Near Infrared Spatially Resolved Spectroscopy*, NIR-SRS).

#### 4.1. Ecocardiografía

La ecocardiografía se emplea para el estudio de las anomalías en la estructura y función cardíaca, estando su validez bien establecida desde hace prácticamente tres décadas<sup>217</sup>.

##### 4.1.1. Estudio de dimensiones cardíacas, función ventricular y gasto cardíaco en el paciente prematuro

A finales de la década de los noventa y principios del siglo XXI se publicaron los primeros datos de referencia sobre dimensiones cardíacas y velocidades de flujo sanguíneo realizadas exclusivamente en pacientes prematuros, que incluyen a RNPEB desde la semana 23 de gestación, y abarcan todo el primer mes de vida<sup>218,219</sup>.

En un estudio inicial<sup>218</sup> se llevaron a cabo determinaciones mediante modo M guiado por ecografía bidimensional (2D) a 79 pacientes en el momento del nacimiento, a los 7 y 28 días de vida, incluyendo en su población a los recién nacidos de <34 semanas. Se excluyeron los hijos de madre diabética, los pacientes tratados con dexametasona por enfermedad pulmonar crónica, aquellos con retraso del crecimiento intrauterino y los que presentan malformaciones congénitas graves. Se determinó una correlación entre las medidas del ventrículo izquierdo (VI) y la edad gestacional y el peso al nacimiento (**Tablas 8A y 8B**). En cambio, no ocurrió así en el caso de las velocidades máximas por Doppler medidas a nivel de las válvulas aurículoventriculares (AV) y sigmoideas. A diferencia del adulto, se describió una relación mayor a 1,3 entre el septo interventricular (SIV) y la pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI), es

decir hipertrofia septal asimétrica, en un 12% de pacientes, y una frecuente inversión en la razón entre las ondas *e* (llenado diastólico precoz) y *a* (llenado diastólico tardío por contracción auricular) de las válvulas mitral y tricúspide. Las dimensiones cardíacas no fueron distintas entre los pacientes con/sin soporte cardiovascular o conducto arterioso permeable. Además la administración antenatal de dexametasona no pareció afectar al grosor del VI, a diferencia de su administración postnatal precoz, relacionada con hipertrofia ventricular secundaria<sup>220</sup>.

**TABLA 8A. Dimensiones cardíacas en relación a la madurez y la edad postnatal en el paciente prematuro<sup>218</sup>.**

Edad gestacional	Día de estudio	n	SIV	PPVItD	DVIItD	DVIIts	AI	Aorta
23-25 semanas	0-3	9	2,1 (1,4 – 2,8)	2,0 (1,5 – 2,5)	10,1 (7,9 – 12,3)	7,2 (4,8 – 9,6)	7,1 (2,6 – 11,6)	5,4 (4,2 – 6,6)
	7	7	2,8 (2,0 – 3,8)	2,6 (1,8 – 3,4)	10,7 (7,3-14,4)	7,3 (3,1 – 11,5)	6,9 (2,1 – 11,7)	6,4 (4,8 – 8,0)
26-28 semanas	0-3	27	2,5 (1,5 – 3,5)	2,3 (1,3 – 3,3)	11,4 (7,2 – 15,6)	8,0 (5,2 – 10,8)	7,5 (4,7 – 11,2)	6,5 (4,7 – 8,2)
	7	20	2,8 (1,4 – 4,2)	2,7 (1,7 – 3,7)	11,9 (7,5 – 16,3)	7,9 (4,9 – 11,9)	8,4 (5,0 – 11,8)	6,8 (5,2 – 8,4)
	28*	13	3,3 (1,8 – 4,8)	2,9 (1,8 – 4,0)	13,2 (7,5 – 19)	9,3 (5,8 – 12,9)	8,1 (4,1 – 12,1)	7,4 (5,4 – 9,4)
29-31 semanas	0-3	22	2,6 (1,5 – 3,7)	2,5 (1,9 – 3,1)	13,1 (9,7 – 16,5)	9,1 (5,8 – 12,4)	7,5 (4,9 – 10,1)	7,1 (5,4 – 8,8)
	7	15	2,7 (2,1 – 3,3)	2,8 (2,1 – 3,5)	12,9 (8,7 – 17,1)	8,8 (6,7 – 10,9)	7,6 (5,4 – 9,8)	7,2 (5,6 – 9,8)
	28	16	3,3 (1,5 – 5,0)	3,2 (1,9 – 4,5)	14,2 (10,4 – 18,0)	9,8 (6,7 – 12,8)	9,8 (6,0 – 13,6)	7,9 (6,3 – 9,5)
32-33 semanas	0-3	21	2,9 (1,7 – 4,1)	2,7 (2,1 – 3,3)	13,8 (10,2 – 17,4)	9,5 (6,1 – 12,9)	8,1 (4,5 – 11,7)	7,9 (5,7 – 10,1)
	7	14	3,2 (4,2 – 5,2)	2,6 (1,6 – 3,6)	14,3 (11,1 – 17,5)	10,3 (7,3 – 13,3)	8,7 (5,0 – 11,4)	8,1 (5,7 – 10,5)
	28	4	3,2 (2,5 – 3,9)	3,0 (2,1 – 3,9)	16,4 (14,9 – 17,9)	11,1 (8,2 – 13,9)	10,1 (7,2 – 13,0)	9,0 (8,3 – 9,7)

Ecocardiografía modo M. Valor medio ( $\pm 2$  DE) en mm. Donde AI significa aurícula izquierda; DVIItD, diámetro de ventrículo izquierdo telediastólico; DVIIts, diámetro de ventrículo izquierdo telesistólico; n, tamaño muestral; PPVItD, diámetro de pared posterior de ventrículo izquierdo telediastólico; SIV, diámetro del septo interventricular. \* Incluye pacientes de 25 semanas de edad gestacional.

**TABLA 8B. Dimensiones cardiacas en relación con peso al nacimiento y edad postnatal en el paciente prematuro<sup>218</sup>.**

Peso al nacimiento	Día de estudio	n	SIV	PPVItD	DVItD	DVIts	AI	Aorta
500-1000g	0-3	25	<b>2,3</b> (1,3 – 3,3)	<b>2,1</b> (1,5 – 2,7)	<b>10,7</b> (7,9 – 13,5)	<b>7,5</b> (4,7 – 10,3)	<b>6,7</b> (3,1 – 10,3)	<b>6,0</b> (4,4 – 7,6)
	7	18	<b>2,7</b> (1,9 – 3,5)	<b>2,6</b> (2,0 – 3,2)	<b>11,4</b> (7,2-15,6)	<b>7,8</b> (4,0 – 11,6)	<b>7,9</b> (3,5 – 12,3)	<b>6,5</b> (5,1 – 7,9)
	28	8	<b>3,4</b> (1,7 – 5,1)	<b>3,0</b> (1,9 – 4,0)	<b>12,1</b> (6,5 – 17,8)	<b>8,6</b> (6,4 – 10,8)	<b>7,6</b> (4,8 – 10,4)	<b>7,3</b> (5,5 – 9,1)
1000-1499g	0-3	35	<b>2,6</b> (1,8 – 3,4)	<b>2,5</b> (1,8 – 3,2)	<b>12,4</b> (9,4 – 15,4)	<b>8,6</b> (5,8 – 11,4)	<b>7,7</b> (4,9 – 10,5)	<b>7,3</b> (5,3 – 9,3)
	7	22	<b>2,8</b> (1,4 – 4,2)	<b>2,7</b> (1,7 – 3,7)	<b>12,3</b> (8,9 – 15,7)	<b>8,5</b> (6,5 – 10,5)	<b>7,8</b> (5,2 – 10,4)	<b>7,2</b> (5,4 – 9,0)
	28	21	<b>3,2</b> (1,7 – 4,8)	<b>3,1</b> (1,9 – 4,4)	<b>14,5</b> (10,5 – 18,5)	<b>9,9</b> (6,5 – 13,2)	<b>9,4</b> (5,6 – 13,2)	<b>7,9</b> (6,0 – 9,8)
1500-1999g	0-3	16	<b>2,8</b> (1,6 – 4,0)	<b>2,6</b> (2,0 – 3,2)	<b>14,4</b> (10,7 – 18,1)	<b>9,8</b> (3,2 – 13,4)	<b>8,4</b> (4,8 – 12,2)	<b>7,4</b> (5,2 – 9,6)
	7	13	<b>3,2</b> (2,4 – 4,0)	<b>2,9</b> (2,1 – 3,7)	<b>14,2</b> (10,2 – 18,2)	<b>9,7</b> (6,1 – 11,3)	<b>8,7</b> (6,3 – 11,1)	<b>8,0</b> (5,2 – 10,8)
	28*	4	<b>3,3</b> (2,4 – 4,1)	<b>2,8</b> (1,6 – 4,0)	<b>16,0</b> (13,7 – 18,2)	<b>11,1</b> (8,8 – 13,3)	<b>11,3</b> (6,9 – 15,8)	<b>8,5</b> (7,5 – 9,4)
2000-2499g	0-3	3	<b>3,6</b>	<b>3,1</b>	<b>14,8</b>	<b>11,2</b>	<b>9,4</b>	<b>8,1</b>
	7	3	<b>3,4</b>	<b>2,7</b>	<b>15,1</b>	<b>11,5</b>	<b>9,5</b>	<b>8,4</b>

Ecocardiografía modo M. Valor medio ( $\pm 2$  DE) mm. Donde AI significa aurícula izquierda; DVItD, diámetro de ventrículo izquierdo telediastólico; DVIts, diámetro de ventrículo izquierdo telesistólico; n, tamaño muestral; PPVItD, diámetro de pared posterior de ventrículo izquierdo telediastólico; SIV, diámetro del septo interventricular. \* Incluye pacientes de 1500 a 2200g. Nota: datos sobre la DE en el grupo de 2000 a 2499g no reportados.

**TABLA 8C. Incremento de las dimensiones cardiacas en el paciente prematuro a lo largo de los primeros 7 y 28 días de vida<sup>218</sup>.**

Intervalo de tiempo	n	SIV	PPVItD	DVItD	DVIts	AI	Aorta
Día 0 a 7	55	<b>14 %**</b> (50)	<b>16 %**</b> (56)	<b>2 %</b> (16)	<b>-1 %</b> (19)	<b>9 %</b> (60)	<b>4 %</b> (27)
Día 0 a 28	28	<b>16 %**</b> (51)	<b>24 %**</b> (58)	<b>13 %</b> (36)	<b>6 %</b> (50)	<b>36 %**</b> (65)	<b>11 %*</b> (43)

Ecocardiografía modo M. Valor medio (DE), expresado como porcentaje de incremento respecto a la medición basal del primer día de vida. Donde AI significa aurícula izquierda; DVItD, diámetro de ventrículo izquierdo telediastólico; DVIts, diámetro de ventrículo izquierdo telesistólico; n, tamaño muestral; PPVItD, diámetro de pared posterior de ventrículo izquierdo telediastólico; SIV, diámetro del septo interventricular.

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.001$

En otro estudio posterior<sup>219</sup> se realizó ecocardiografía los días 3, 7, 14, 21 y 28 de vida a 35 pacientes de edad postconcepcional entre 25 y 29 semanas (Tablas 9A y



**9B).** En el día 3, las medidas del VI guardaron relación con el peso al nacimiento, pero no con la edad gestacional ni con el género de los pacientes. Se observó un aumento progresivo y significativo de todas las dimensiones ventriculares durante el primer mes, tanto mayor cuanto menor es el tamaño del VI al nacimiento. Ninguno de los pacientes del estudio tenía ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (*Positive End Expiratory Pressure*, PEEP) en el momento de las mediciones; así como tampoco tenían permeabilidad ductal, puesto que fueron tratados todos profilácticamente con ibuprofeno. Además, se excluyó del estudio a aquellos pacientes cuyas madres hubieran recibido corticoides, insulina o inotrópicos durante el embarazo.

**TABLA 9A. Dimensiones de ventrículo izquierdo en pacientes entre 25 y 29 semanas de edad gestacional en los primeros 28 días de vida<sup>219</sup>.**

Día de estudio	SIVtd	SIVts	PPVItld	PPVIts	DVItld	DVIts
Día 3	2.9 (0.4)*	3.3 (0.4)*	2.6 (0.4)*	3.0 (0.5)*	9.6 (1.1)*	4.6 (0.7)*
Día 7	3.1 (0.4)	3.5 (0.4)	2.7 (0.3)	3.1 (0.5)	9.8 (1.1)	5.2 (0.7)
Día 14	3.2 (0.3)	3.6 (0.4)	2.8 (0.4)	3.2 (0.4)	10.1 (0.9)	5.4 (1.1)
Día 21	3.3 (0.3)	3.8 (0.5)	2.9 (0.5)	3.3 (0.5)	10.9 (1.1)	6.0 (1.0)
Día 28	3.5 (0.3)*	4.0 (0.4)*	3.1 (0.5)*	3.5 (0.4)*	11.4 (1.1)*	6.8 (0.8)*

Ecocardiografía modo M. Tamaño muestral: 35 pacientes (17 hombres, 18 mujeres). Valor medio (DE) mm. Donde DVItld significa diámetro de ventrículo izquierdo telediastólico; DVIts, diámetro de ventrículo izquierdo telesistólico; PPVItld, diámetro de pared posterior de ventrículo izquierdo telediastólico; PPVIts, diámetro de pared posterior de ventrículo izquierdo telesistólico; SIVtd, diámetro del septo interventricular telediastólico; SIVts, diámetro del septo interventricular telesistólico.

\*  $p < 0.001$

**TABLA 9B. Incremento del tamaño ventricular izquierdo en pacientes prematuros a lo largo de los primeros 28 días de vida<sup>219</sup>.**

	SIVtd	SIVts	PPVItld	PPVIts	DVItld	DVIts
Incremento medio	23 % (38)	23 % (37)	16 % (30)	14 % (29)	37 % (39)	46 % (47)

Ecocardiografía modo M. Valor medio (DE), expresado como porcentaje de incremento respecto a la medición basal del primer día de vida. Donde DVItld significa diámetro de ventrículo izquierdo telediastólico; DVIts, diámetro de ventrículo izquierdo telesistólico; PPVItld, diámetro de pared posterior de ventrículo izquierdo telediastólico; PPVIts, diámetro de pared posterior de ventrículo izquierdo telesistólico; SIVtd, diámetro del septo interventricular telediastólico; SIVts, diámetro del septo interventricular telesistólico.



El cálculo del gasto cardiaco por ecocardiografía es comparable a las mediciones tomadas por otras técnicas invasivas y ha sido validado frente a la termodilución<sup>221</sup>. Los rangos de referencia para el gasto cardiaco en el niño pretérmino han sido objeto de publicaciones previas<sup>222,223</sup>. Se ha estimado como normal el rango entre 200 y 325 ml/kg/min, siendo mayor cuanto menor es el peso al nacimiento<sup>222</sup>; varía en función de la situación clínica del paciente y de la medicación administrada<sup>224-226</sup>.

Inmediatamente tras el parto se produce un cambio en la predominancia ventricular, que pasa a ser de derecha a izquierda, lo cual puede influenciar la morfología ventricular y las mediciones tomadas en modo M<sup>219,227</sup>. Un estudio realizado en recién nacidos sanos muestra distorsión del VI por aplanamiento septal en los primeros 5 días de vida. La ausencia de homogeneidad del movimiento de la pared ventricular (va mejorando la contractilidad septal y de la pared libre) hace que la medición estándar de la fracción de acortamiento (FAC) sea poco fiable en los primeros 4 días de vida<sup>228</sup>. En el recién nacido prematuro estos cambios en la forma ventricular y la contractilidad focal podrían prolongarse durante las primeras semanas tras el nacimiento, debido a que la diferencia de la presión transeptal puede ser menor por persistencia de hipertensión pulmonar, o por la propia inmadurez miocárdica<sup>227</sup>.

El patrón de llenado diastólico ventricular en el paciente prematuro también es particular. Así, muestra características transicionales entre el patrón fetal, muy dependiente de la contracción auricular (onda *a*), y el del recién nacido a término, que se parece más al patrón del adulto con predominio del llenado diastólico precoz (onda *e*). El periodo de maduración de la función diastólica en el paciente pretérmino es más prolongado en el tiempo<sup>229</sup>, y los cambios de adaptación a lo largo del primer mes de vida son más importantes a nivel de la relajación ventricular que en la distensibilidad<sup>230</sup>. En el neonato, la relación entre la cantidad miocárdica de colágeno tipo I, determinante de la rigidez tisular, y colágeno tipo III, el cual aporta elasticidad y mejoría de la distensibilidad, es mayor que en el adulto, alcanzando valores normales en la infancia tardía<sup>231</sup>. Además, en el periodo neonatal la masa del VI aumenta en relación al incremento fisiológico de la carga cardiaca (mayor flujo pulmonar y TA). En el prematuro, y durante el primer mes de vida, este aumento es todavía más marcado que en el recién nacido a término<sup>230,232</sup>.

Otros estudios han demostrado que el miocardio inmaduro del prematuro tiene un estado basal con más tensión contráctil y por lo tanto, es más sensible a los cambios de postcarga<sup>233,234</sup>.

#### 4.1.2. Flujo a nivel de la vena cava superior

Uno de los principales problemas para explorar la relación entre la situación hemodinámica y los posibles daños orgánicos, especialmente el cerebro, es la dificultad para calcular la perfusión sistémica real<sup>235</sup>. La TA no es suficiente para su estimación<sup>214,236</sup> e incluso puede comportarse de manera independiente al flujo sistémico y cerebral<sup>237,238</sup>.

La presencia de cortocircuitos en la circulación postnatal dificulta la estimación ecográfica del gasto cardiaco. El conducto arterioso afectará al cálculo en VI y el foramen oval al del VD, de manera que se puede llegar a sobreestimar hasta en un 100%<sup>239,240</sup>.

El flujo de retorno hacia el corazón que llega por la vena cava superior (FVCS) es independiente de los cortocircuitos intra y extracardiacos del recién nacido, y representa el flujo que proviene de la parte superior del cuerpo, estimándose que un 80% es de origen cerebral<sup>241</sup>. Los principales estudios acerca del FVCS en los grandes prematuros se han llevado a cabo en las primeras horas de vida y los hallazgos se han relacionado principalmente con datos de pronóstico neurológico.

La descripción de la técnica para la determinación del FVCS por ecocardiografía se realizó mediante un estudio llevado a cabo durante las primeras 48 horas de vida en una población de 14 recién nacidos sanos mayores de 36 semanas y en 25 prematuros menores de 30 semanas, fruto de gestación no complicada y con pulmón sano o con mínima necesidad de oxigenoterapia o ventilación mecánica<sup>235</sup>. Los resultados se muestran en **Tabla 10**. La variabilidad intraobservador e interobservador se reportó en un 8.1% y un 14% respectivamente. El diámetro de la vena cava superior (VCS) fue diferente a lo largo del ciclo cardiaco, pudiendo variar hasta un 22%. En los pacientes pretérmino que tenían el conducto arterioso cerrado, considerando que el gasto

ventricular izquierdo (GVI) es equiparable al gasto sistémico, el FVCS supuso el 37% del flujo sistémico, existiendo una correlación directa entre ambas variables. Para los neonatos a término, el FVCS representó el 46-52% del flujo sistémico en las primeras 48 horas. No hubo diferencias en los valores del FVCS entre los pacientes a término y los prematuros clínicamente estables, confirmando que ambos tienen parecida adaptación circulatoria a la vida extrauterina.

**TABLA 10. Valores de referencia de los parámetros principales en el estudio del flujo de vena cava superior durante las primeras 48h de vida<sup>235</sup>.**

Edad gestacional: 36-41 semanas n=14				
	DIA 1		DIA 2	
FVCS (ml/kg/min)	76 (34-143)		93 (55-111)	
IVT de VCS (m/s)	0.109 (0.057-0.175)		0.147 (0.099-0.177)	
Diámetro máximo VCS (mm)	5.3 (3.6-6.2)		5.0 (3.7-6.3)	
Diámetro mínimo VCS (mm)	4.3 (2.7-5.2)		4.2 (2.6-5.3)	
Edad gestacional: 26-29 semanas n=25				
	5 horas	12 horas	24 horas	48 horas
Flujo VCS (ml/kg/min)	62 (30-140)	75 (34-117)	82 (42-150)	86 (46-140)
IVT de VCS (m/s)	0.097 (0.063-0.13)	0.093 (0.054-0.155)	0.11 (0.043-0.176)	0.106 (0.057-0.172)
Diámetro máximo VCS (mm)	3.0 (2.1-4.5)	3.4 (2.0-4.1)	3.5 (2.4-4.3)	3.5 (2.4-4.3)
Diámetro mínimo VCS (mm)	2.4 (1.6-3.5)	2.6 (1.6-3.6)	2.5 (1.6-3.3)	2.5 (1.6-3.3)

Donde FVCS significa flujo de vena cava superior; IVT, integral velocidad-tiempo; n, tamaño muestral y VCS, vena cava superior.

La limitación principal del FVCS como estimador del flujo sanguíneo cerebral es que la VCS también lleva flujo procedente de las extremidades y del tejido extracerebral, los cuales tienen una regulación vascular diferente a la cerebral, en ocasiones con respuestas adaptativas fisiológicas opuestas. Así, en situación de hipotensión, se produce vasoconstricción de los lechos vasculares no vitales, como la piel, para mantener la TA y, en cambio, se produce vasodilatación a nivel cerebral para garantizar un FSC adecuado<sup>216</sup>. Sin embargo, se ha confirmado que existe correlación directa entre el FVCS y la velocidad de flujo sanguíneo y calibre de la arteria cerebral

media medido por USC-Doppler<sup>238</sup>. Además, el bajo FVCS (<41 ml/kg/min), que tiene una alta prevalencia durante el primer día de vida (hasta el 36% de los menores de 30 semanas)<sup>242</sup>, muestra una estrecha relación con el riesgo de hemorragia intraventricular tardía<sup>242</sup> y subsiguientes problemas neurológicos<sup>243</sup>. Por el contrario, estudios hemodinámicos mediante USC-Doppler no han podido determinar un punto de corte que identifique a aquellos pacientes con riesgo de desarrollar lesiones cerebrales de naturaleza hemorrágica o isquémica<sup>244</sup>.

Como factores de riesgo asociados al bajo FVCS se han descrito la menor edad gestacional, el mayor diámetro precoz del conducto arterioso y la elevada presión media de la vía aérea en el primer día de vida<sup>242,245</sup>.

#### 4.1.3. Variación de los parámetros ecocardiográficos en función de la modalidad respiratoria en el prematuro

La presión media de la vía aérea es un importante determinante del FVCS<sup>245</sup>. No queda del todo claro si es por el efecto directo que la presión positiva ejerce dificultando el retorno venoso o si es reflejo de la gravedad de la enfermedad pulmonar. Algunos autores han observado que la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) utilizada durante los primeros días en el prematuro podría inducir alteraciones en la función cardíaca<sup>246,247</sup>. Así, se ha descrito disminución de la integral velocidad-tiempo (IVT) aórtica, menor volumen latido, menor gasto ventricular izquierdo (GVI) y menor FAc por reducción significativa del tamaño telediastólico, en relación a la utilización de presiones medias de la vía aérea generalmente más altas en VAFO con respecto a la ventilación convencional<sup>246</sup>.

En un estudio aleatorizado realizado en pacientes menores de 29 semanas durante las primeras 24 horas de vida, no se encontraron diferencias ni en FVCS ni en gasto ventricular derecho (GVD) al comparar entre ventilación convencional y VAFO<sup>248</sup>. No obstante, se describió una tendencia no significativa hacia una mayor incidencia de FVCS en el límite bajo y mayor necesidad de administración de volumen e inotrópicos en los pacientes en VAFO. Además los pacientes ventilados en modalidad VAFO presentaron mayor resistencia vascular en el hemicuerpo superior (RVHS) en las primeras 10 horas de vida<sup>248</sup>.

La PEEP también tiene efectos hemodinámicos. Con un volumen pulmonar al final de la espiración óptimo se previene el colapso alveolar y la diferencia alveoloarterial de oxígeno, haciendo que disminuyan las resistencias vasculares pulmonares, aumentando el gasto cardiaco derecho y la llegada de flujo al VI<sup>249</sup>. En cambio, una PEEP demasiado alta puede comprometer el gasto, reduciendo el retorno venoso sistémico y afectando a la impedancia al flujo, o incluso, a la propia mecánica ventricular<sup>236,250-252</sup>. Los pacientes con mejora de la distensibilidad pulmonar en respuesta a la PEEP tienden a tener mejor FVCS<sup>249</sup>.

#### 4.1.4. Valoración ecocardiográfica del paciente hipotiroideo

Actualmente se conoce que la función cardiaca es anormal en los adultos y en los niños con hipotiroidismo y que la severidad de las alteraciones está en relación con el grado de deficiencia hormonal. Sin embargo no existen estudios ecocardiográficos específicos para la valoración del estado de hipotiroxinemia transitoria del prematuro. Posiblemente esto es debido a la todavía existente controversia acerca de la definición de dicho estado y a que la prematuridad tiene de por sí unas características clínicas muy particulares, exclusivas en cuanto a la inmadurez de los niños, que hacen difícil que sean aplicables los conocimientos adquiridos en otras etapas de la vida. Del mismo modo, la práctica de técnicas habituales, como la ecocardiografía, precisa de un cuidado especial en esta población, dada la vulnerabilidad de los pacientes y la complejidad de la interpretación de los resultados.

##### 4.1.4.1. Estudios en el neonato con hipotiroidismo congénito

Son pocos los trabajos realizados en los que se ha valorado de forma sistemática la función ventricular en el hipotiroidismo congénito, siendo los resultados escasos y contradictorios debido a la heterogeneidad de las poblaciones de estudio, variedad en la determinación de los niveles hormonales y el uso de metodología no estandarizada. A principio de la década de los ochenta, se examinaron 12 niños con hipotiroidismo congénito, detectados en un programa de tamizaje neonatal, con edades comprendidas entre las 3 y las 9 semanas de vida, los cuales se compararon con 25 neonatos sanos de similar edad<sup>253</sup>. Los pacientes hipotiroideos presentaron valores significativamente

menores de los diámetros telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo (DVItd y DVIIts repectivamente), del espesor de la PPVI, así como de los volúmenes ventriculares. No observaron diferencias en las medidas del SIV. La FAc, el volumen latido y la velocidad media de acortamiento circunferencial de las fibras (VmACF) fueron normales. Ningún paciente tuvo derrame pericárdico. Sin embargo, los pacientes hipotiroideos presentaron menor FC y, por lo tanto, menor gasto cardiaco ( $p<0,05$ ). El periodo de preyección (PPE) del ventrículo izquierdo fue más largo (incremento medio de 24 ms). Así mismo, la relación entre el PPE y el tiempo de eyección (TE) también fue superior, relacionándose con el volumen telediastólico ventricular, sugiriendo un problema de disminución de la precarga más que una disfunción miocárdica primaria. Los hallazgos ecocardiográficos en este estudio no mostraron correlación con los niveles séricos de hormonas tiroideas ( $T_3$ ,  $T_4$ ), pero sí con un índice clínico elaborado en el que se incluyeron diferentes síntomas como hipotonía, estreñimiento, o dificultad para la alimentación, entre otros. Los autores concluyeron que no existían datos definitivos de disfunción miocárdica en el neonato con hipotiroidismo y que las diferencias con el adulto pueden ser debidas a las características funcionales específicas del corazón neonatal.

En otro estudio observacional sobre 11 pacientes con hipotiroidismo congénito, se detectaron 8 niños con derrame pericárdico y 2 niños con hipertrofia septal asimétrica sin obstrucción del tracto de salida en VI<sup>254</sup>. Los intervalos de tiempo sistólico (PPE/TE y tiempo de contracción isovolumétrica de VI) fueron anormales, sugiriendo disfunción miocárdica. Tras el establecimiento del tratamiento hormonal los parámetros ecocardiográficos retornaron a la normalidad. Una publicación posterior no ha corroborado estos hallazgos<sup>255</sup>, por lo que los autores hipotizan que la detección precoz prevendría, entre otros, los efectos cardiológicos adversos del hipotiroidismo congénito. La valoración de los efectos del SHT con L- $T_4$  en recién nacidos con hipotiroidismo congénito ha sido el foco de atención de otro estudio observacional que incluyó 11 pacientes, entre los 16 y los 59 días de vida<sup>256</sup>. Inicialmente, los pacientes hipotiroideos presentaron menor FAc, mayor PPE y mayor PPE/TE que los pacientes sanos de su misma edad. Cuatro pacientes tuvieron derrame pericárdico que desapareció tras una semana de tratamiento. Se detectó mejoría significativa del PPE y la PPE/TE a la semana y mayor FAc al mes de haber iniciado el suplemento de  $T_4$ . Se observó una correlación negativa entre PEP y los niveles séricos de  $T_3$  y  $T_4$ . La PPE/TE mostró una

correlación negativa con los niveles séricos de  $T_4$  y positiva con los niveles séricos de TSH.

Más recientemente, además de la ecocardiografía convencional, se ha empleado la ecografía-Doppler tisular en 50 niños con hipotiroidismo congénito, todos ellos a término con edades entre 17 y 28 días, además de 35 neonatos sanos como grupo control<sup>257</sup>. La definición de hipotiroidismo se hizo en base a los valores séricos de TSH  $> 5,6$  mUI/L (valor de referencia 0.34-5.6 mUI/L),  $T_4$  libre  $< 10$  pmol/L (valor de referencia 3,54-10,16 pmol/L), ó  $T_4$  total  $< 54$  nmol/L (valor de referencia 54-174 nmol/L) (técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia). Tras la primera evaluación ecográfica, los pacientes fueron tratados con L- $T_4$  (4-8  $\mu$ g/kg/día) y reevaluados al mes de vida. En los resultados, se objetivó disfunción sistólica en VI, dado que la FAc y la fracción de eyección (FE) fueron significativamente menores que en los pacientes sanos. También se ha observado disfunción diastólica en VI y VD, por menor valor de la onda  $e$  y menor relación  $e/a$  ( $p < 0,001$ ). Tras un mes de tratamiento hormonal se apreció mejoría significativa en estos cuatro parámetros. En ecocardiografía-Doppler tisular, las ondas  $s'$ ,  $e'$  y la relación  $e'/a'$  de las velocidades, tanto del anillo mitral como del tricuspídeo, fueron menores en los niños hipotiroideos respecto a los controles ( $p < 0,001$ ), con incremento significativo al mes de tratamiento ( $p < 0,001$ ). Los hallazgos por ecografía-Doppler tisular confirmaron la existencia de alteración en la función sistólica de VI y VD ( $s'$ ), así como en la función diastólica ( $e'$ ,  $e'/a'$ ), siendo estos cambios reversibles mediante el reemplazo hormonal con L- $T_4$ . Por otro lado, no se detectaron anomalías estructurales cardíacas. Los autores concluyeron que el tratamiento hormonal del paciente con hipotiroidismo congénito previene la disfunción miocárdica y posiblemente las alteraciones estructurales subsecuentes.

#### 4.1.4.2. Estudios en niños y adultos con hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico se define como la elevación sérica de los niveles de TSH asociada a valores normales de  $T_4$  total,  $T_4$  libre y  $T_3$ . En áreas con suficiente aporte de yodo se describe una prevalencia del 4-9,5% de la población general, siendo especialmente frecuente en las mujeres y en los ancianos. Es muy controvertido el alcance de su significado clínico, tanto en el niño como en el adulto, y se plantean dudas en cuanto a la necesidad de su tratamiento.

Los estudios ecocardiográficos se han llevado a cabo como instrumento para intentar conocer la posible repercusión de esta entidad en el miocardio, pero los resultados han sido dispares. En un trabajo se comparó a un pequeño grupo de niños con síndrome de Down sin cardiopatía, con edades entre los 15 meses y los 4 años, y valores séricos de TSH  $> 6,5$  mUI/L durante al menos 12 meses de evolución, con 25 niños diagnosticados de síndrome de Down eutiroideos de similar edad, superficie corporal y lugar de residencia<sup>258</sup>. Los autores no encontraron diferencias en la FC, medidas de VI, grosor de paredes miocárdicas ni masa ventricular. La función sistólica del VI, expresada como FAc, VmACF, y relación entre velocidad media de acortamiento circunferencial de las fibras / estrés meridional telesistólico de la pared ( $VmACF/\sigma_{ts}$ ), fueron similares en ambos grupos. Tampoco se encontraron datos de disfunción diastólica izquierda, evaluada tanto por ecocardiografía-Doppler convencional como por Doppler tisular o en estudios ultrasónicos de textura miocárdica. Los trabajos realizados en adultos muestran resultados diversos, pero cada vez es mayor el interés en desarrollar nuevas metodologías que ayuden a la detección precoz de posibles cambios en la estructura y función cardíaca en relación a los niveles séricos de las hormonas tiroideas, así como su posible mejoría tras el inicio de tratamiento hormonal sustitutivo<sup>259-263</sup>.

#### **4.2. Espectroscopia cercana al infrarrojo de resolución espacial (NIR-SRS)**

La espectroscopia cercana al infrarrojo es una técnica óptica que permite monitorizar la oxigenación tisular. Se basa en el hecho físico de que los tejidos biológicos son relativamente transparentes a la luz dentro del espectro de frecuencias del infrarrojo (700-1000 nm)<sup>264-266</sup>. Su aplicación inicial se llevó a cabo en neonatos en 1985<sup>267</sup>. Un año más tarde se empleó por primera vez como medición cuantitativa de la oxigenación cerebral en neonatos enfermos<sup>268</sup>.

La propagación de la luz en los tejidos biológicos depende de la reflexión, absorción y refracción de la misma. La reflexión es esencialmente determinada por el ángulo de la fuente de luz incidente respecto a la superficie del tejido. La absorción de la luz por el tejido, causando atenuación de la intensidad incidente, depende de ciertos compuestos, llamados cromóforos, cada uno de los cuales tiene un espectro de absorción definido con un coeficiente de extinción expresado en función de la longitud de onda utilizada. La atenuación de la luz se mide en densidades ópticas (DO) y puede



calcularse utilizando una modificación de la ley de Beer-Lambert, utilizando la ecuación:

$$A = \lg(I_0/I) = \alpha \cdot c \cdot d$$

A: atenuación (DO)

$I_0$ : intensidad de luz incidente

I: intensidad de luz transmitida

$\alpha$ : coeficiente de extinción específico del cromóforo ( $\mu\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )

c: concentración tisular del cromóforo (mM/L)

d: distancia recorrida por el haz de luz en el tejido interrogado (cm)

**E-1**

Por tanto, en un tejido que contiene diferentes cromóforos, la atenuación global de la luz a una determinada longitud de onda, sería la suma lineal de la contribución de cada cromóforo:

$$A = [\alpha_1 c_1 + \alpha_2 c_2 + \alpha_3 c_3 + \alpha_4 c_4 + \dots \alpha_n c_n] \cdot d$$

**E-2**

Entre los diferentes cromóforos presentes en los tejidos biológicos señalaremos el agua, los lípidos, la melanina, la mioglobina, con una concentración constante, y la hemoglobina y la citocromo oxidasa, con una concentración variable en función de su estado *Redox*. Estos compuestos muestran un espectro de absorción diferenciado lo que permite que sean individualizados usando luz con diferentes longitudes de onda (**Fig. 10**). Finalmente, la refracción es la desviación del haz de luz de su trayectoria rectilínea por la presencia de partículas en la muestra. Los índices de refracción varían en función de dichas partículas y de la longitud de onda de la luz. El resultado es el aumento de la distancia  $d$  que atraviesan los fotones y, por tanto, aumento de la absorción de luz por el tejido. Esta distancia se denomina recorrido diferencial (*Differential Pathlength*), y el factor de escala, factor diferencial de recorrido (*Differential Pathlength Factor*, DPF)<sup>269</sup>. DPF ha sido medido en diferentes tejidos y grupos de edad y sexo<sup>270-272</sup>. Así, la ley modificada de Beer-Lambert incorporará:

$$A = \lg(I_0/I) = \alpha \cdot c \cdot d \cdot \text{DPF} + G$$

DPF: factor diferencial de recorrido

G: pérdida atribuible a otros factores de atenuación relativos a la geometría y al coeficiente de refracción del tejido (desconocidos)

**E-3**

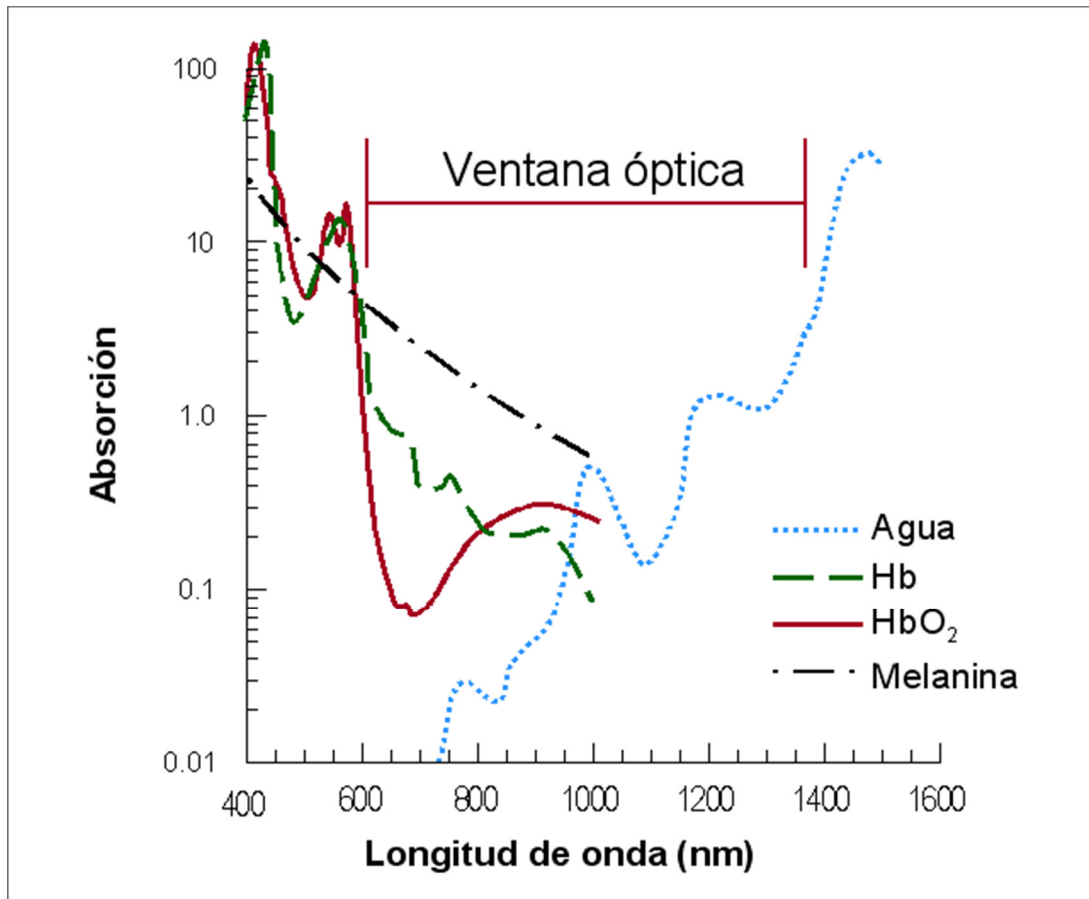
Asumiendo que el valor de  $G$  es el mismo para todos los cromóforos presentes en el medio, y utilizando una ecuación diferencial entre 2 cromóforos,  $G$  puede ser eliminado de la ecuación anterior. Dado que el DPF y la distancia geométrica  $d$  son constantes durante la monitorización, y conocemos su valor, podemos derivar los valores cuantitativos de los cambios de concentración de los cromóforos en términos absolutos:

$$\Delta(A_2 - A_1) = \Delta(c_2 - c_1) \cdot \alpha \cdot d \cdot \text{DPF}$$

**E-4**

La espectroscopia cercana al infrarrojo convencional utiliza el método de onda continua. Mediante un láser se emite un haz de luz a diferentes longitudes de onda, tantas como cromóforos en el tejido se pretendan cuantificar. Así, para medir los cambios de concentración de la hemoglobina oxigenada ( $O_2Hb$ ), hemoglobina reducida ( $RHb$ ) y la suma de ambas, o hemoglobina total ( $THb$ ), en el tejido explorado hay que utilizar al menos 3 longitudes de onda. A partir de estas variables podemos derivar una serie de parámetros de interés fisiopatológico que nos informarán sobre la perfusión y dinámica del oxígeno. Así, en el caso del cerebro, la monitorización de los cambios de  $THb$  permite calcular de forma ininterrumpida los cambios relativos del volumen sanguíneo cerebral ( $\Delta VSC$ ), en tanto que las diferencias entre  $O_2Hb$  y  $RHb$ , denominada  $\Delta HbD$ , son un fiel estimador de los cambios del flujo sanguíneo cerebral<sup>264,265,273-276</sup>.

El desarrollo de la técnica de espectroscopia clásica ha derivado en los equipos actuales de espectroscopia de resolución espacial, NIR-SRS. Esta técnica permite calcular la saturación tisular de la hemoglobina en el tejido interrogado en términos absolutos, a partir de la curva de atenuación de la luz a lo largo del recorrido desde el punto emisor, merced a la utilización de múltiples distancias en el receptor de la señal. La saturación de oxígeno de la hemoglobina obtenida por esta técnica se denomina índice de oxigenación tisular (TOI). Se considera que TOI representa esencialmente la saturación del compartimiento venoso, dado que la relación de la sangre arterial/venosa en un determinado lecho vascular es aproximadamente 30/70, siendo la contribución del lecho capilar prácticamente despreciable<sup>277,278</sup>.



**FIGURA 10.** Ventana óptica para diversos cromóforos.

La utilización de luz con diversas longitudes de onda permite la diferenciación de los cromóforos presentes en los tejidos biológicos, dado que cada uno de ellos tiene un espectro de absorción específico. Donde Hb significa hemoglobina; HbO<sub>2</sub>, oxihemoglobina. Reproducción con permiso de los autores<sup>264</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**



## JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

---

Durante el embarazo el control de la síntesis y degradación de las hormonas tiroideas tiene un patrón característico en el feto, haciendo que sus niveles hormonales se diferencien de los maternos<sup>6</sup>. En la etapa inicial de la gestación, la transferencia de hormonas maternas juega un papel fundamental, especialmente para el neurodesarrollo fetal<sup>20</sup>. Posteriormente los aportes de T<sub>4</sub> son garantizados tanto por el feto como por la madre, siendo la placenta una eficaz barrera de regulación de su paso<sup>2,5</sup>.

Las hormonas tiroideas T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> son producidas a nivel del tiroides en respuesta a la TSH<sup>15</sup>. La glándula tiroides secreta primariamente T<sub>4</sub> (85%), la cual se convierte a T<sub>3</sub> mediante la acción de las desyodasas<sup>2,4</sup>. El músculo cardíaco precisa de la T<sub>3</sub> sérica ya que el miocito prácticamente carece de actividad deiodinasa<sup>167</sup>. La hormona efectora a nivel del miocito es la T<sub>3</sub> que al unirse a TRs permiten la inducción de la transcripción al acoplarse a TREs<sup>164,168</sup>.

La actividad incrementada o disminuida de las hormonas tiroideas sobre ciertas vías moleculares del corazón y vasos sanguíneos es causa de importante morbilidad cardiovascular<sup>163</sup>. En la población adulta existe cada vez mayor evidencia indicando que el sistema cardiovascular es muy vulnerable a los cambios mínimos, pero persistentes, de niveles séricos de hormona tiroidea, típicos de la disfunción tiroidea subclínica<sup>262</sup>. En el caso del hipotiroidismo subclínico o leve, los efectos adversos sobre el sistema cardiovascular revierten al restaurarse el estado eutiroideo con la administración de T<sub>4</sub><sup>259-261,263</sup>.

En el recién nacido prematuro con frecuencia se produce un estado de hipotiroxinemia caracterizada por bajos niveles de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> que no producen elevación de los niveles de TSH por encima de 20mU/L<sup>3,30-33</sup>. Este estado de hipotiroxinemia se denomina hipotiroxinemia transitoria del prematuro. Es un fenómeno multicausal, relacionado con la inmadurez y la gravedad de la enfermedad neonatal. Aunque hasta la fecha no se ha objetivado un efecto beneficioso del SHT a los niños prematuros sobre el neurodesarrollo, datos preliminares sugieren un beneficio potencial de este

suplemento en el subgrupo de pacientes mas inmaduros (<27 semanas de edad gestacional)<sup>89, 109-111</sup>. Sin embargo, no está claro cuál es el esquema terapéutico óptimo. La hipotiroxinemia del prematuro muestra similitudes con la supresión de la secreción hormonal tiroidea en niños y adultos que padecen una enfermedad crítica o son sometidos a procesos quirúrgicos, especialmente cardiológicos. Este estado se denomina síndrome del eutiroides enfermo y existe controversia en la interpretación de su significado clínico<sup>4,59</sup>. Se desconoce si es una respuesta adaptativa del organismo para mantener al mínimo las demandas metabólicas durante las situaciones de estrés o si se trata de un estado hipotiroideo verdadero. Los inotrópicos y/o vasopresores como la dobutamina<sup>66</sup> y dopamina<sup>61-65</sup> pueden inducir o agravarlo por supresión de la TSH, lo que apoya la existencia de un hipotiroidismo iatrogénico en lugar de un mecanismo adaptativo. La administración de SHT en este contexto clínico carece de la suficiente evidencia; aunque se ha descrito que el SHT podría obtener beneficios sobre la función cardíaca<sup>139-142</sup>, deberá corroborarse mediante estudios con el adecuado poder estadístico<sup>143</sup>.

Dentro de este contexto, la valoración de los efectos hemodinámicos que subyace a la administración precoz de SHT al paciente prematuro se ha limitado al seguimiento de los efectos sobre la FC y TA durante la primera semana de vida<sup>89,103</sup>. Las características estructurales del sistema cardiovascular en el RNPEB y las circunstancias que concurren durante el periodo neonatal inmediato lo hacen especialmente vulnerable al fracaso hemodinámico. No disponemos de datos específicos sobre la repercusión que el estado hormonal tiroideo tiene sobre la función cardíaca, perfusión y oxigenación periférica u órgano-específica (cerebral). De ahí que destaquemos la pertinencia de este estudio.

## **HIPÓTESIS**





## HIPÓTESIS

---

1. La administración de SHT favorece el mantenimiento de un estado eutiroideo en el RNPEB.
2. La administración de SHT modifica los índices de función cardíaca.
3. El SHT, administrado bien en forma de bolo o infusión continua, induce cambios agudos en la hemodinámica sistémica y cerebral.



## **OBJETIVOS**



## **OBJETIVOS**

### **1. Objetivos principales**

1.1. Explorar el efecto de dosis acumulativas de SHT sobre la función tiroidea en el RNPEB.

1.2. Estudiar el patrón evolutivo de los indicadores de morfología y función cardíaca en primeras semanas de vida en dicha población.

1.3. Determinar si el estado tiroideo se correlaciona con los patrones morfológicos y la función cardíaca en el RNPEB.

### **2. Objetivos secundarios-exploratorios**

2.1. Explorar los efectos agudos sobre la función cardíaca y la perfusión/oxigenación órgano-específica (cerebral) del SHT precoz, en relación a la dosis y forma de administración.

2.2. Explorar los factores determinantes de la dinámica del oxígeno, en términos de entrega y consumo, a nivel cerebral en el RNPEB durante las primeras semanas de vida.



## **MATERIAL Y METODOLOGÍA**





## MATERIAL Y METODOLOGÍA

---

### 1. Tipo de estudio y diseño del mismo

El presente trabajo es un estudio prospectivo de cohortes donde se distinguen dos fases:

**Fase 1 (Cohorte 1):** Periodo de estudio desde 26/9/2005 al 22/10/2006. Se incluyen 38 pacientes que fueron reclutados en el Hospital Universitario La Paz (HULP) para el ensayo clínico *THOP Supplementation (código 1 R01 NS45109-01 A1)*. Este estudio piloto de grupos paralelos de pacientes tuvo como objetivo establecer el esquema terapéutico necesario para conseguir un nivel óptimo de hormona tiroidea en plasma sin supresión de la TSH y testar, a su vez, la colaboración entre diferentes centros, con el objeto de planificar posteriormente un estudio a gran escala. El estudio contó con la aprobación de la Comisión de Ética en Investigación Clínica (CEIC) y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Dicho estudio fue promovido por *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, organismo perteneciente a *The National Institute for Health*, de Estados Unidos. El proceso de aleatorización se realizó mediante asignación al azar de una modalidad de tratamiento a cada grupo estratificando a los pacientes por centro, edad gestacional ( $24^{0/7} - 26^{0/7}$  vs  $26^{1/7} - 27^{6/7}$ ) y sexo, mediante un *SAS software*, basado en el *MSU-Minimization Program*.

La medicación se preparó en el Departamento de Farmacia de HULP, de manera que el clínico mantuvo el ciego identificando cada grupo por un código de colores. En total fueron 6 las estrategias terapéuticas posibles.

**Fase 2 (Cohorte 2):** Periodo de reclutamiento desde 29/07/2008 a 23/05/2009. Con el objetivo de ampliar el grupo control, pacientes sin SHT, se incluyeron 22 neonatos nacidos consecutivamente en HULP que no recibieron suplemento de hormona tiroidea, si bien una subpoblación recibió suplemento de yodo oral siguiendo el protocolo de proyecto del Fondo de Investigación Sanitaria número 061310

(investigador principal Dra. Susana Ares). El número y las características, en relación al género y edad gestacional, de los pacientes de la cohorte 2 se establecieron en base a criterios de distribución estadística. El estudio fue aprobado por la CEIC de HULP.

## 2. Población de estudio

RNPEB admitidos en el Servicio de Neonatología de HULP en primeras 24 horas de vida.

### 2.1. Criterios de inclusión

Todos los pacientes de edad gestacional comprendida entre  $\geq 24^{0/7}$  y  $\leq 27^{6/7}$  que no presenten criterios de exclusión.

La edad gestacional se estableció priorizando los criterios según el orden: tamaño fetal por ecografía antes de la semana 18; fecha de última menstruación; tamaño fetal por ecografía en el tercer trimestre; examen físico del recién nacido<sup>279</sup>.

### 2.2. Criterios de exclusión

- 1.- Ausencia de consentimiento padres o tutores legales.
- 2.- Ensayo concomitante con otra medicación.
- 3.- Madre del candidato potencial < 18 años.
- 4.- Enfermedad tiroidea maternal o congénita.
- 5.- Tratamiento materno con drogas tiroideas o productos yodados en cualquier momento.
- 6.- Drogadicción materna (alcohol, opiáceos).
- 7.- Expectativa de fallecimiento en primeras 48 h de vida por situación cardiopulmonar grave.
- 8.- Fallo hepático grave.
- 9.- Anomalía estructural del sistema nervioso central.
- 10.- Malformaciones mayores que requieran cirugía.
- 11.- Cromosomopatías.
- 12.- Arritmia neonatal con fallo de gasto cardíaco.

- 13.- Malformación cardíaca congénita, quedando excluidos el conducto arterioso y/o foramen oval permeable.
- 14.- Conocimiento de trastorno del metabolismo de ácidos grasos.
- 15.- Alimentación excluyente en del recién nacido:
  - lactancia materna en caso de que la madre recibiera tratamiento antitiroideo o yodo.
  - fórmulas de soja<sup>280</sup>.

### 3. Descripción del tratamiento

#### 3.1. FASE 1

##### 3.1.1. Grupos de estudio

En relación al tipo de tratamiento, dosis, modo y duración de la administración se establecieron los siguientes grupos de estudio:

- A-** Infusión continua de  $T_4$  ( $8\mu\text{g/kg/día}$ ) x 42 días + infusión continua  $T_3$  ( $1\mu\text{g/kg/día}$ ) x 14 días.
- B-** Infusión continua de  $T_4$  ( $16\mu\text{g/kg/día}$ ) x 42 días+infusión continua  $T_3$  ( $1\mu\text{g/kg/día}$ ) x 14 días.
- C-** Bolo  $T_4$  ( $8\mu\text{g/kg}$  una vez al día) x 42 días + infusión continua  $T_3$  ( $1\mu\text{g/kg/día}$ ) x 14 días.
- D-** Bolo  $T_4$  ( $16\mu\text{g/kg}$  una vez al día) x 42 días + infusión continua  $T_3$  ( $1\mu\text{g/kg/día}$ ) x 14 días.
- E-** Placebo: solución en agua de dextrosa 5% ( $0,5\text{ mL/kg/hora}$  x 24horas) x 42 días.
- F-** Suplemento de yodo oral ( $30\mu\text{g/kg/día}$ ) x 42 días.

**NOTA:** El protocolo de intervención del ensayo THOP supplementation<sup>102</sup> tiene un esquema terapéutico diferente. Los pacientes reclutados en HULP recibieron pautas de 8 y  $16\mu\text{g/kg/día}$ , en vez de 4 y  $8\mu\text{g/kg/día}$ , respectivamente. Esta desviación del protocolo fue comunicada a la CEIC de HULP y a la AEMPS.

### 3.1.2. Detalles de la administración farmacológica

Las hormonas tiroideas fueron facilitadas por los laboratorios *Bedford Pharmaceuticals, Mansfield, MA*. La administración de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> se realizó por vía iv o por vía enteral, dependiendo de la situación clínica del paciente; teniendo en cuenta que la dosis por vía enteral fuera un 25% mayor<sup>281</sup>.

Los pacientes de los grupos C y D, recibieron el SHT de T<sub>4</sub> siempre en forma de bolo, bien iv o vía enteral por sonda.

En relación a la administración de SHT de forma continua (T<sub>4</sub> en grupos A y B, T<sub>3</sub> en grupos A-D), así como aquellos que recibieron placebo (grupo E), una vez iniciada la alimentación enteral, el tratamiento se dividió en 6 dosis administradas cada 4 horas, coincidiendo con las tomas<sup>102</sup>.

Para evitar pérdidas por adhesión de los componentes al material plástico de la vía, las infusiones de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> se realizaron con una solución de albúmina 1 mg/mL<sup>102</sup>. La provisión de yodo oral fue a cargo de *Upsher-Smith, Maple Grove, MN*, en forma de solución oral acuosa. La concentración fue de 30µg/mL y se administró en dosis única por sonda nasogástrica..

## 3.2. FASE 2

### 3.2.1. Grupos de estudio

En relación al tipo y dosis del suplemento, los pacientes incluidos en esta cohorte fueron divididos en dos grupos:

**G-** Suplemento de yodo oral (30 µg/kg/día) x 42 días.

**H-** Control: sin intervención terapéutica.

### 3.2.2. Detalles de la administración farmacológica

En la Fase 2 del estudio se mantuvo el mismo proveedor de yodo oral.

### 3.3. Tratamientos concomitantes y condiciones para el estudio

Los pacientes reclutados en ambas cohortes siguieron un protocolo general de atención al RNPEB similar, que es el protocolo de rutina vigente en la actualidad en el Departamento de Neonatología del HULP. Inmediatamente al ingreso, los pacientes fueron canalizados (arteria y/o vena umbilical y/o silástico percutáneo central) según criterio del neonatólogo encargado de su cuidado dependiendo de la situación clínica del niño. Así mismo, se les administró toda la medicación necesaria, tanto en perfusión continua como en bolos, incluido surfactante. Durante los estudios de hemodinamia (Ecocardiografía y NIR-SRS), se registraron las dosis de drogas cardiovasculares o sedantes que se estuvieran administrando en perfusión continua. Aquellas medicaciones con un potencial efecto sobre la hemodinámica cardíaca y cerebral, tales como indometacina<sup>189,281,283</sup>, ibuprofeno, corticoides o metil-xantinas<sup>224,225,284,285</sup>, se administraron al menos entre 1 y 4 horas antes del estudio. Del mismo modo, se registraron los parámetros de ventilación mecánica utilizados durante los estudios. Se procuró optimizar la situación hemodinámica y gasométrica antes del comienzo de los registros con el objeto de no inducir cambios en el estado hemodinámico o gasométrico provocados por maniobras de reclutamiento alveolar o modificaciones en el soporte cardiovascular<sup>286</sup>.

## 4. Variables de estudio

### 4.1. Variables principales de estudio

#### 4.1.1. Estado hormonal tiroideo

Cuantificación de las concentraciones de TSH, T<sub>4</sub> total, T<sub>4</sub> libre y T<sub>3</sub>.

#### 4.1.2. Valoración ecocardiográfica de las dimensiones cardíacas

Registro mediante ecocardiografía modo-M de los principales diámetros de ventrículo izquierdo (VI) y ventrículo derecho (VD), así como de la relación aurícula izquierda/aorta (AI/Ao).

#### 4.1.3. Valoración de la función cardíaca

- Monitorización de la frecuencia cardíaca (FC) y la tensión arterial media (TAM) antes, durante y tras el estudio ecocardiográfico.
- Determinación directa por ecocardiografía de los siguientes parámetros (Parámetros ecocardiográficos I):
  - Fracción de acortamiento (FAc).
  - Gasto ventricular izquierdo (GVI) y gasto ventricular derecho (GVD).
  - Flujo en vena cava superior (FVCS) y resistencia vascular total del hemicuerpo superior (RVHS).
  - Presión pulmonar, expresada mediante la relación entre la presión pulmonar y la presión sistémica (PP/PS).
- Estimación en función de la presencia y tamaño de cortocircuitos intra y extracardiacos de los siguientes parámetros (Parámetros ecocardiográficos II):
  - Flujo sistémico, flujo pulmonar real y relación entre ambos (Qp/Qs).
  - Resistencia vascular sistémica total (RVST).

#### 4.1.4. Valoración por espectroscopia cercana al infrarrojo de resolución espacial (NIR-SRS) sobre cambios en la perfusión y oxigenación cerebral

- Medición continua de los cambios relativos de volumen sanguíneo cerebral ( $\Delta VSC$ ) y flujo sanguíneo cerebral ( $\Delta HbD$ ).
- Medición continua del índice de oxigenación tisular (TOI).

- Cálculo de la extracción fraccionada de oxígeno (EFO).

#### 4.2. Variables secundarias

##### 4.2.1. Datos perinatales y evolución clínica de los pacientes

Los datos perinatales y de evolución clínica de los pacientes se recogieron de manera prospectiva de la historia clínica materna y neonatal, siguiendo los protocolos de confidencialidad de HULP.

Se detallan a continuación algunas definiciones utilizadas en este estudio para las diferentes entidades clínicas:

- DBP: necesidad de suplemento con oxígeno para mantener saturaciones  $\geq 88\%$  a las 36 semanas de edad postconcepcional<sup>287</sup>.
- Inestabilidad hemodinámica: necesidad de soporte cardiovascular con vasopresores-inotrópicos.
- Sepsis: definida por criterio clínico y analítico, con/sin confirmación microbiológica.
- NEC: definida por criterio clínico, analítico y radiológico o quirúrgico, con supresión temporal de la alimentación enteral.
- ROP: aquellos pacientes que precisaron cirugía –láser.
- Insuficiencia adrenal: definida por criterio analítico y necesidad de medicación con corticoides.

##### 4.2.2. Parámetros analíticos y variables clínicas de interés en cada día de estudio

Las variables de interés en el momento del estudio, registradas prospectivamente, fueron:



- Medidas antropométricas<sup>288,289</sup>: peso, talla, perímetro cefálico. Se definió un recién nacido de bajo peso para la edad gestacional (BPEG) cuando su peso fue inferior al percentil 10 (P<sub>10</sub>).
- Constantes vitales: FC, TAM durante la realización del estudio ecocardiográfico y/o de NIR-SRS.
- Soporte ventilatorio: FiO<sub>2</sub>, presión media via aérea y tipo de ventilación mecánica.
- Volumen de fluidos iv por hora y kilo de peso y aporte calórico diario.
- Datos bioquímicos: pH y gases, equilibrio ácido-base, electrolitos (Na, K, Cl, Ca), hematocrito y glucemia.
- Soporte cardiovascular, calculado mediante el índice de inotrópicos según la fórmula<sup>290</sup>:

$$\begin{aligned} \text{Índice de inotrópicos} = & \text{Dopamina } (\mu\text{g/kg/min}) \times 1 \\ & + \text{Dobutamina } (\mu\text{g/kg/min}) \times 1 \\ & + \text{Adrenalina } (\mu\text{g/kg/min}) \times 100 \end{aligned}$$

**E-5**

- Empleo de otras drogas: aminofilinas, broncodilatadores, corticoides, inotrópicos, sedantes, anticonvulsivantes, heparina, diuréticos, entre otros, por su eventual repercusión sobre la función del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo o bien por interferencia en los test de análisis de hormonas tiroideas, especialmente en los test de equilibrio en diálisis para T<sub>4</sub> libre<sup>29,58</sup>.

Las determinaciones bioquímicas fueron procesadas de forma inmediata tras su extracción mediante un equipo ubicado en la propia unidad (*Rapidlab® 1265, Bayer Health Care*).

Las muestras sanguíneas para las determinaciones hormonales y bioquímicas objeto de estudio se obtuvieron de la arteria umbilical (D6-D10) o vena cava inferior a su entrada en auricular derecha, en los pacientes canalizados, y de vena periférica en aquellos que no lo estaban en los diferentes momentos de estudio.

#### 4.2.3. USC cerebral

El diagnóstico de la lesión estructural del sistema nervioso central (SNC) se realizó por ecografía-*Power-Doppler*, según el procedimiento rutinario del Servicio de Neonatología del HULP para el cuidado de los RNPEB. Los pacientes fueron evaluados a través de la fontanela anterior siguiendo un protocolo de estudio estructurado, diseñado para descartar cambios en la ecogenicidad del parénquima cerebral sugestivos de lesión isquémica o hemorrágica intraventricular, así como para evaluar las características del sistema ventricular<sup>291,292</sup>. Según este protocolo, las diferentes categorías diagnósticas de lesión estructural fueron definidas:

- Hemorragia intraventricular:
  - Grado 1, si la hemorragia se localizaba únicamente en la matriz germinal subependimaria.
  - Grado 2, en caso de existir contenido de sangre intraventricular ocupando menos del 50 % del área ventricular en una proyección parasagital.
  - Grado 3, ante la presencia de sangre ocupando un área mayor del 50% de la superficie ventricular, existiendo dilatación del ventrículo.
- Infarto hemorrágico periventricular: En caso de imagen hiperecogénica globulosa, generalmente con forma triangular o de media luna, extendiéndose desde el ángulo externo del ventrículo lateral, habitualmente a nivel fronto-parietal, y que eventualmente podría extenderse hasta la región cortico-subcortical, en los casos más graves.
- Lesión isquémica de sustancia blanca, en dos estadios:
  - Inicial, o ecogenicidad periventricular moderada-acusada: presencia de un halo ecogénico periventricular bilateral y simétrico de intensidad igual o superior al plexo coroideo.
  - Final, o lesión de sustancia blanca: persistencia de la ecogenicidad periventricular patológica, ya definida, por un periodo superior a 15 días, generalmente asociada al desarrollo de ventriculomegalia *ex-vacuo* de contorno irregular.

## 5. Descripción de los métodos de evaluación

### 5.1. Estudio hormonal

#### 5.1.1. Procesamiento de la muestra

Para el estudio hormonal, se obtuvo 1ml de sangre en el día de estudio, siendo inmediatamente centrifugada en frío mediante una centrífuga, *Digiten 20R (ORTO ALRESA)*, a 5000 revoluciones por minuto. Una vez separado, el plasma fue inmediatamente congelado y conservado a temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su posterior análisis. Finalmente se empleó un volumen de plasma aproximado de 0,5ml para realizar todas las determinaciones hormonales en cada uno de los momentos de estudio.

#### 5.1.2. Laboratorios para la determinación hormonal

En relación a la fase de estudio, las mediciones de los niveles hormonales fueron realizadas en dos laboratorios diferentes. Las técnicas de análisis utilizadas se describen a continuación:

##### *Fase 1*

*Quests Diagnostics Laboratories, Nichols Institute*, en San Juan de Capistrano (California, Estados Unidos), a cargo del Dr Delbert A. Fisher. Se emplearon las siguientes técnicas:

- Técnica de diálisis en equilibrio para  $T_4$  libre<sup>29,293</sup>.
- Electroquimioluminiscencia, mediante el test de inmunoensayo “*ECLIA*” (*Cobas*®, *Roche*) para el resto de las hormonas<sup>102</sup>.

##### *Fase 2*

Laboratorio de Análisis Clínicos de HULP: procesamiento de las muestras por la Dra Cristina Teruel. Se utilizó para la determinación de todas las hormonas:

- Electroquimioluminiscencia, mediante el test de inmunoensayo “*ECLIA*” (*Cobas*®, *Roche*).

## 5.2. Ecocardiografía

### 5.2.1. Detalles del equipo empleado

Los estudios ecocardiográficos se llevaron a cabo mediante un equipo *Philips Sonos 4500* con transductor 12 MHz y *software* para ecografía 2-D, modo M, Doppler continuo y Doppler pulsado (**Fig. 11**). Los estudios son realizados por un único observador (la doctorando).



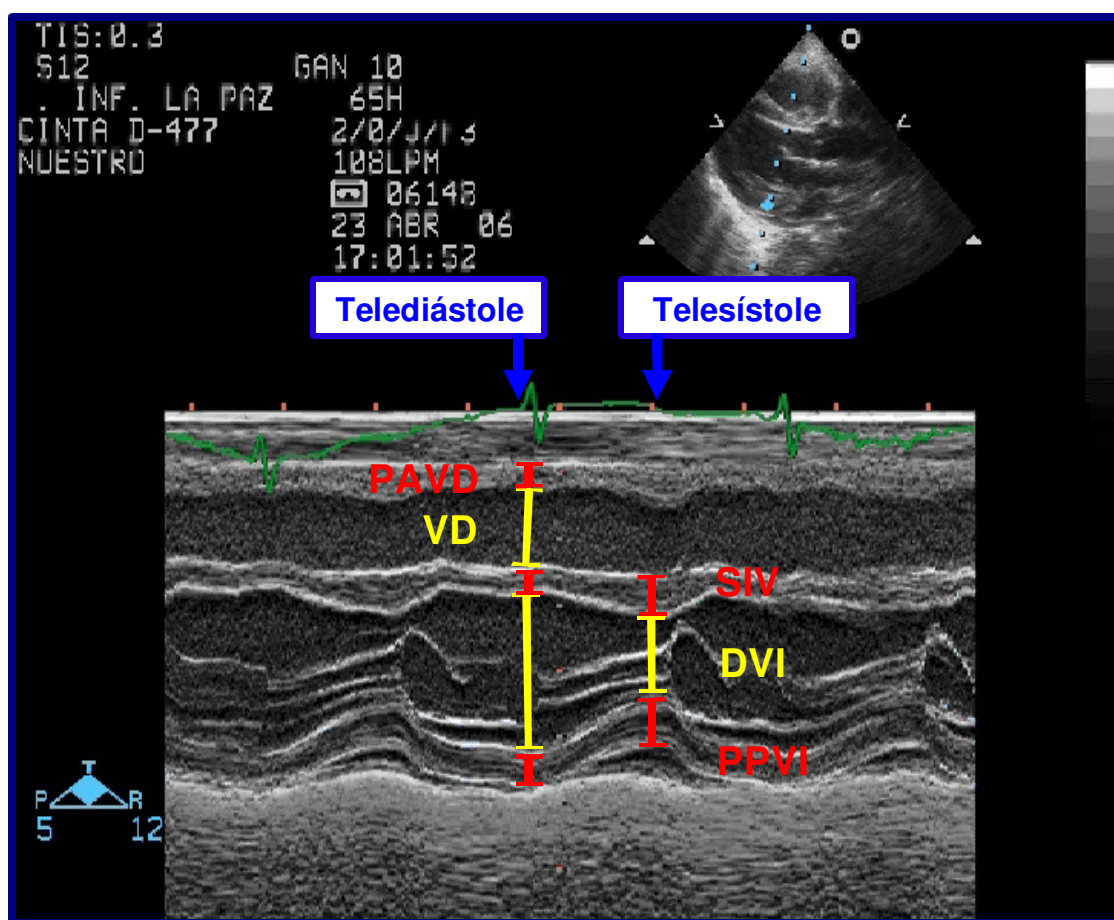
**FIGURA 11. Equipamiento para la realización de ecocardiografía.**  
**A:** Ecocardiógrafo modelo Philips Sonos 4500. **B:** Transductor de 12 Hz para ecocardiografía neonatal.

### 5.2.2. Estudio de dimensiones cardiacas y fracción de acortamiento (FAC)

La determinación de las dimensiones de las cavidades y de las paredes cardiacas se realizó en modo-M sobre la imagen 2-D del corte seccional de ambos ventrículos en plano paraesternal, eje largo. Las medidas se tomaron a nivel de los velos de la válvula mitral bajo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía<sup>217</sup> con las adaptaciones descritas para la población neonatal<sup>294</sup>. Incluyeron la pared anterior del ventrículo derecho en telediástole (PAVD), la cavidad ventricular derecha en

telediástole (VD), el grosor del septo interventricular en telediástole (SIVtd) y telesístole (SIVts), la cavidad ventricular izquierda en telediástole (DVItd) y telesístole (DVIts), y la pared posterior del ventrículo izquierdo en telediástole (PPVIt) (**Fig. 12**). Empleando el mismo plano ecográfico y metodología, también se registraron las medidas del diámetro auricular izquierdo en telesístole (AI) y del diámetro aórtico en telediástole (Ao)<sup>295</sup>. Este último es un parámetro especialmente importante en la valoración de la repercusión hemodinámica del conducto arterioso<sup>295</sup>.

La relación entre SIVtd y la PPVIt también se utilizó para definir la presencia de hipertrofia septal asimétrica<sup>218</sup>.



**FIGURA 12.** Estudio de las dimensiones cardiacas mediante modo-M sobre imagen bidimensional de ambos ventrículos tomada en plano paraesternal eje largo. Donde DVI significa diámetro del ventrículo izquierdo; PAVD, pared anterior del ventrículo derecho; PPVI, pared posterior del ventrículo izquierdo; SIV, septo interventricular; VD, ventrículo derecho. Se señalan con flecha azul ambas fases del ciclo cardiaco donde se realizan las mediciones. Las líneas que aparecen dentro de la cavidad ventricular izquierda corresponden al aparato valvular mitral.

Para el cálculo de la FAc se empleó la siguiente fórmula:

$$FAc (\%) = \frac{DVItd - DVIIs}{DVItd} \times 100$$

**E-6**

### 5.2.3. Medición del gasto ventricular derecho e izquierdo, y el flujo a vena cava superior

#### 5.2.3.1. Gasto ventricular derecho (GVD)

Desde plano paraesternal eje largo se tomaron medidas de flujo a nivel de la válvula pulmonar mediante ecografía Doppler pulsado, teniendo cuidado de minimizar el ángulo de insonación (<20°). Por planimetría se trazó el área bajo la curva de velocidad de flujo en varios ciclos consecutivos para calcular la integral velocidad-tiempo (IVT)(Fig. 13)<sup>296</sup>. La FC se calculó por el intervalo de tiempo entre pico y pico de velocidad de flujo pulmonar. El diámetro valvular pulmonar (VP) se midió en el mismo plano o en plano paraesternal eje corto al final de la sístole, analizando imagen por imagen de diversos ciclos cardiacos mediante ecografía 2-D<sup>297</sup>.

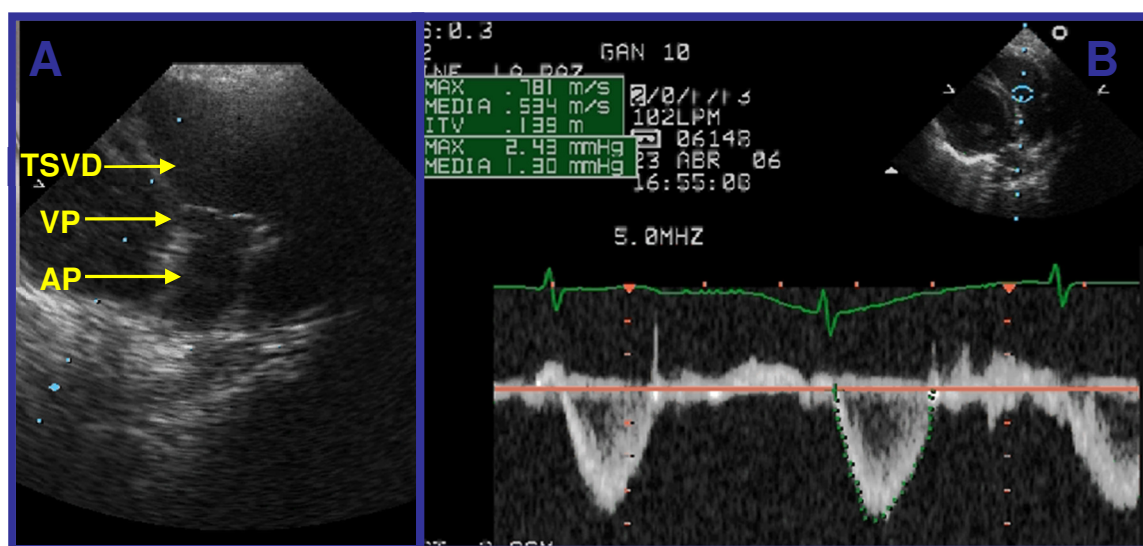


FIGURA 13. Estudio ecocardiográfico para el cálculo del gasto ventricular derecho.

**A:** Visión por ecografía 2-D del tracto de salida ventricular derecho (TSVD), válvula pulmonar (VP) y arteria pulmonar principal (AP) en plano paraesternal eje corto. **B:** Doppler pulsado en el mismo plano a nivel del anillo valvular pulmonar y trazado del área bajo la curva para la determinación de la velocidad media y de la integral velocidad-tiempo.

El GVD se calculó a partir de la fórmula<sup>239,240</sup>:

$$\text{GVD (ml/kg/min)} = \text{IVT flujo pulmonar} \times [\pi \times (\text{VP}^2 / 4)] \times \text{FC} / \text{peso corporal}$$

IVT: integral velocidad tiempo del flujo (m).

VP: diámetro del anillo valvular pulmonar (mm).

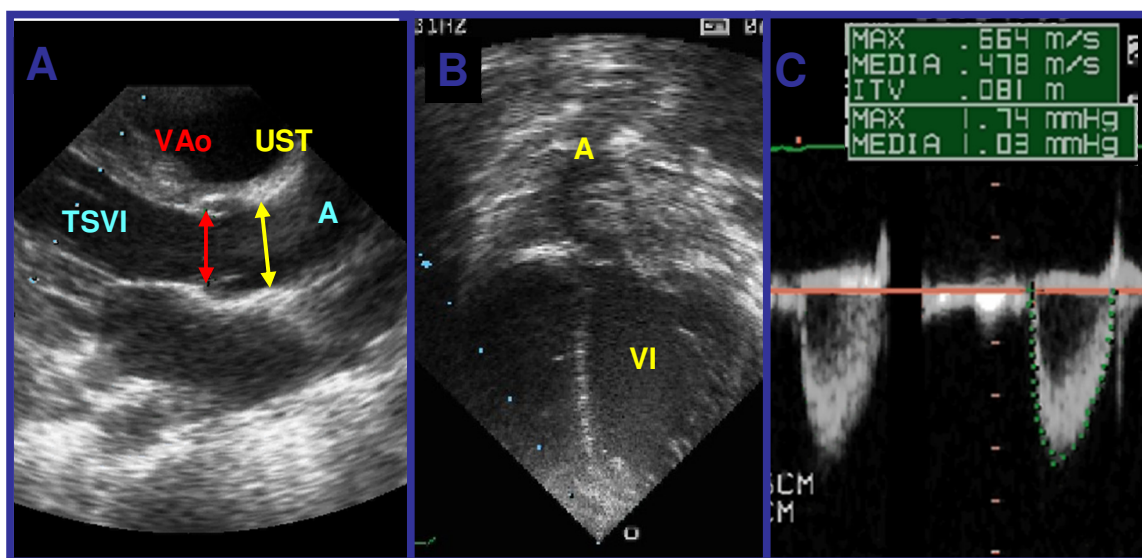
FC: frecuencia cardiaca (latidos/min).

Peso corporal (kg).

**E-7**

### 5.2.3.2. Gasto ventricular izquierdo (GVI)

Desde plano apical 5 cámaras se obtiene la visión del tracto de salida ventricular izquierdo con la aorta ascendente. Mediante Doppler pulsado a nivel distal de la válvula aórtica, minimizando el ángulo de insonación, se recogió el flujo aórtico. Por planimetría se trazó el área bajo la curva de velocidad de flujo en varios ciclos consecutivos para calcular la IVT (**Fig.14**). La FC se determinó por el intervalo de tiempo entre pico y pico de velocidad de flujo aórtico. Para el cálculo del área valvular se tomó el diámetro interno telesistólico de la unión entre los senos valvulares y la aorta ascendente (unión sinotubular: UST) en eje paraesternal largo, analizando imagen por imagen de diversos ciclos cardiacos mediante ecografía 2-D<sup>239</sup>.



**FIGURA 14.** Estudio ecocardiográfico para el cálculo del gasto ventricular izquierdo.

**A:** Ecografía 2-D en plano paraesternal eje largo, visión del tracto de salida ventricular izquierdo (TSVI), anillo valvular aórtico (VAo), unión sinotubular (UST) y aorta ascendente (Ao). **B:** Plano cinco cámaras con la salida de aorta (Ao) desde el ventrículo izquierdo (VI). **C:** Doppler pulsado a nivel del anillo valvular aórtico para cálculo de la velocidad media e integral velocidad-tiempo, trazado del área bajo la curva de velocidad del flujo.



El GVI se calculó a partir de la fórmula<sup>239,240</sup>:

$$\text{GVI (ml /kg/min)} = \text{IVT flujo aórtico} \times [\pi \times (\text{UST}^2 / 4)] \times \text{FC} / \text{peso corporal}$$

IVT: integral velocidad tiempo del flujo (m).

UST: diámetro de la unión sinotubular aórtica (mm).

FC: frecuencia cardiaca (latidos/min).

Peso corporal (kg).

**E-8**

#### 5.2.3.3. Flujo de vena cava superior (FVCS) y resistencia vascular del hemicuerpo superior (RVHS)

Con el paciente en decúbito supino desde plano subcostal coronal se visualiza la VCS entrando en la aurícula derecha (AD). La vena está próxima, aunque inmediatamente posterior a la salida de la aorta ascendente. El ángulo de insonación se minimizó llevando el transductor caudalmente, hacia el ombligo del niño, para conseguir mejor visión de la llegada de la VCS al corazón<sup>235</sup>.

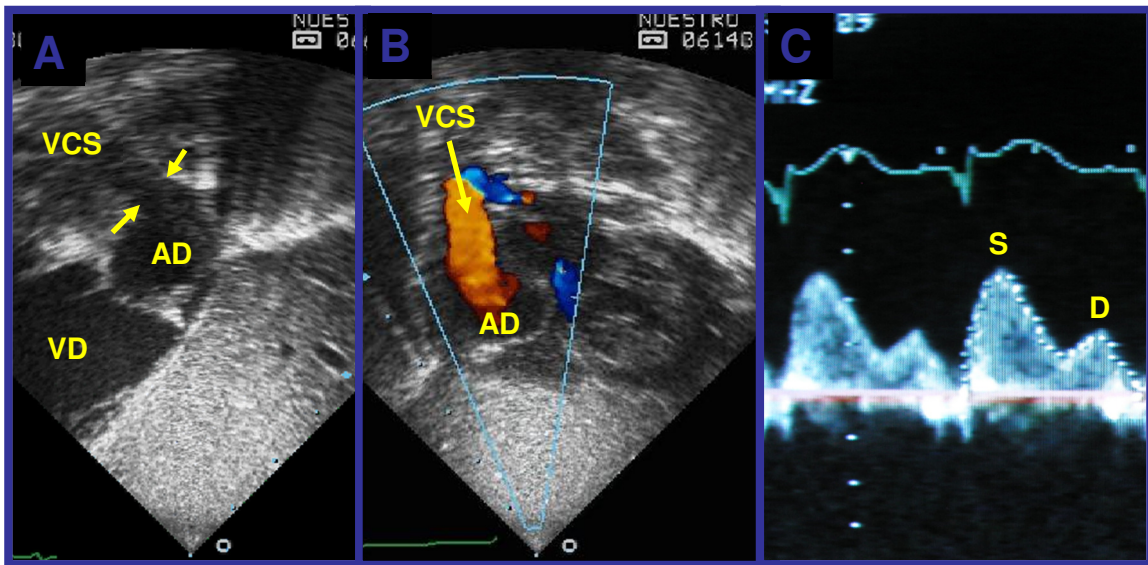
Mediante Doppler pulsado se objetiva un patrón de flujo pulsátil con dos ondas: la primera en relación con la sístole ventricular (onda *S*) y la segunda en relación al periodo inicial de diástole ventricular (onda *D*). En ocasiones puede existir una tercera onda pequeña con flujo reverso asociada a la contracción atrial en fase telediastólica ventricular (onda *a*). La velocidad media del flujo se obtuvo mediante la integral del trazado de dichas ondas durante el mayor número de ciclos cardiacos consecutivos posibles, debido a las variaciones del flujo causadas por la respiración (**Fig. 15**).

El diámetro del vaso se determinó en plano subcostal sagital (eje de cavas). Con la imagen congelada en el tiempo se recogió la medida al nivel de la desembocadura a la AD. Debido a las variaciones de su tamaño durante el ciclo cardiaco, se tomó una media de los diámetros máximo y mínimo obtenidos<sup>235</sup>.

Otros autores utilizan el plano paraesternal eje largo con el transductor situado muy sagitalmente y angulado hacia la derecha de la aorta ascendente para la medición del diámetro de VCS. No obstante, este método es progresivamente más complicado en



los niños mayores de 48 horas por la superposición del pulmón derecho, que interfiere a modo de sombras sobre la imagen de la VCS<sup>235</sup>.



**FIGURA 15.** Estudio ecocardiográfico para el cálculo del flujo de vena cava superior.  
**A:** Ecografía 2-D en plano subcostal sagital para la determinación del diámetro de la vena cava superior (VCS) a su llegada a la aurícula derecha (AD). Ventrículo derecho (VD).  
**B:** Doppler color en plano subcostal coronal, se observa en rojo el flujo de VCS descendiendo hacia el corazón.  
**C:** Doppler pulsado en la desembocadura de VCS, se aprecian las ondas del flujo venoso en sístole (onda S) y en diástole (onda D) ventricular.

Para el cálculo del FVCS se empleó la siguiente fórmula<sup>235</sup>:

$$\text{FVCS (ml/kg/min)} = \text{IVT flujoVCS} \times [\pi \times (\text{diámetro medio de VCS}^2 / 4)] \times \text{FC} / \text{peso corporal}$$

IVT: integral velocidad tiempo del flujo (m).

VCS: vena cava superior, diámetro medio (mm).

FC: frecuencia cardíaca (latidos/min).

Peso corporal (kg).

**E-9**

La RVHS se calculó<sup>248</sup>:

$$\text{RVHS (mmHg/ml/kg/min)} = \text{TAM} / \text{FVCS}$$

**E-10**

#### 5.2.3.4. Variabilidad intraobservador en la estimación de GVD, GVI y FVCS

Se testó la reproducibilidad intraobservador de GVD, GVI y, en especial, del FVCS, dado que su medición ecocardiográfica es una herramienta de evaluación hemodinámica del RNPEB de reciente incorporación. Para ello, en 10 pacientes de la cohorte 1 se llevó a cabo 10 estudios, cada uno de los cuales consistió en la realización de 2 ecocardiografías consecutivas en M0 separadas entre sí 2-3- minutos (**Tabla 11**).

En **Tabla 12** se presentan como medida de variabilidad intraobservador la mediana del coeficiente de variación en tanto por ciento entre la primera y la segunda evaluación ecocardiográfica y su rango intercuatílico (p25 y p75).

**TABLA 11. Análisis de la reproducibilidad intraobservador para el cálculo de GVD, GVI y FVCS.**

Datos de 10 estudios ecocardiográficos realizados en 10 pacientes.

Cada estudio está constituido por dos evaluaciones ecocardiográficas en M0 separadas entre sí 2-3 minutos (subíndices 1 y 2 respectivamente).

**TABLA 11A. Datos para el análisis de reproducibilidad para el cálculo de GVD y GVI**

Estudio	Peso (g)	FC <sub>1</sub> (lpm)	FC <sub>2</sub> (lpm)	Cálculo de GVD						Cálculo de GVI					
				Diam pulmonar <sub>1</sub> (mm)	Diam pulmonar <sub>2</sub> (mm)	IVT pulmonar <sub>1</sub> (m/s)	IVT pulmonar <sub>2</sub> (m/s)	GVD <sub>1</sub> (ml/kg/min)	GVD <sub>2</sub> (ml/kg/min)	UST <sub>1</sub> (mm)	UST <sub>2</sub> (mm)	IVT aórtico <sub>1</sub> (m/s)	IVT aórtico <sub>2</sub> (m/s)	GVI <sub>1</sub> (ml/kg/min)	GVI <sub>2</sub> (ml/kg/min)
1	836	134	124	5,38	5,25	0,127	0,130	473,7	417,4	4,56	4,85	0,088	0,084	230,4	248,7
2	990	122	120	5,78	5,55	0,116	0,125	375,1	366,5	4,32	4,78	0,080	0,077	144,5	167,5
3	822	213	207	5,20	5,03	0,026	0,024	143,1	120,1	4,02	3,95	0,041	0,044	134,8	135,8
4	856	158	155	5,10	5,32	0,018	0,019	67,9	76,5	3,44	3,83	0,017	0,014	29,2	98,7
5	714	148	154	5,33	5,70	0,046	0,052	212,7	286,2	3,96	3,80	0,070	0,076	178,7	185,9
6	948	127	121	5,12	5,66	0,117	0,123	322,7	395,0	4,29	4,65	0,105	0,101	192,7	209,5
7	838	150	140	5,07	5,37	0,079	0,075	285,5	283,8	4,54	4,22	0,063	0,080	182,8	187,2
8	776	141	146	5,26	5,15	0,060	0,061	236,9	239,1	4,81	4,46	0,065	0,057	214,6	167,5
9	800	127	122	5,21	5,13	0,078	0,080	264,0	252,2	4,27	4,41	0,060	0,060	136,4	139,7
10	1007	134	136	5,13	5,27	0,060	0,056	165,0	164,9	4,77	4,43	0,070	0,077	166,5	160,3

Donde Diam significa diámetro; FC, frecuencia cardiaca; GVD; gasto de ventrículo derecho; GVI, gasto del ventrículo izquierdo; IVT, integral de velocidad-tiempo; UST, unión sinotubular.

**TABLA 11B. Datos para el análisis de reproducibilidad para el cálculo de FVCS**

Estudio	Peso (g)	FC <sub>1</sub> (lpm)	FC <sub>2</sub> (lpm)	Cálculo de FVCS									
				Diam VCS max <sub>1</sub> (mm)	Diam VCS max <sub>2</sub> (mm)	Diam VCS min <sub>1</sub> (mm)	Diam VCS min <sub>2</sub> (mm)	Diam VCS medio <sub>1</sub> (mm)	Diam VCS medio <sub>2</sub> (mm)	IVT VCS <sub>1</sub> (m/s)	IVT VCS <sub>2</sub> (m/s)	FVCS <sub>1</sub> (ml/kg/min)	FVCS <sub>2</sub> (ml/kg/min)
1	836	134	124	2,80	3,00	2,11	1,80	2,45	2,4	0,158	0,143	119,4	95,9
2	990	122	120	3,30	3,60	2,50	2,70	2,90	3,15	0,138	0,125	112,3	118,1
3	822	213	207	2,40	2,40	1,92	2,00	2,15	2,2	0,075	0,08	70,6	76,6
4	856	158	155	2,30	2,30	1,60	1,71	1,95	2,0	0,021	0,025	11,6	14,2
5	714	148	154	3,11	2,70	1,80	2,32	2,45	2,5	0,125	0,132	122,1	139,7
6	948	127	121	3,61	3,80	1,93	2,40	2,76	2,6	0,162	0,166	129,8	112,5
7	838	150	140	2,86	2,72	1,97	2,16	2,41	2,44	0,117	0,114	80,1	89,05
8	776	141	146	3,40	3,50	1,65	1,76	2,525	2,63	0,116	0,107	105,5	109,4
9	800	127	122	3,23	3,68	2,16	1,95	2,695	2,81	0,098	0,09	89,1	85,1
10	1007	134	136	2,84	3,01	1,71	1,73	2,275	2,37	0,108	0,117	58,4	69,7

Donde Diam significa diámetro; FC, frecuencia cardiaca; FVCS; flujo de vena cava superior; IVT, integral de velocidad-tiempo; max, máximo; min, mínimo; VCS, vena cava superior.

**TABLA 12. Mediana y rango intercuatílico del coeficiente de variación (%) para el estudio de la variabilidad intraobservador en el cálculo de GCD, GVI y FVCS.**

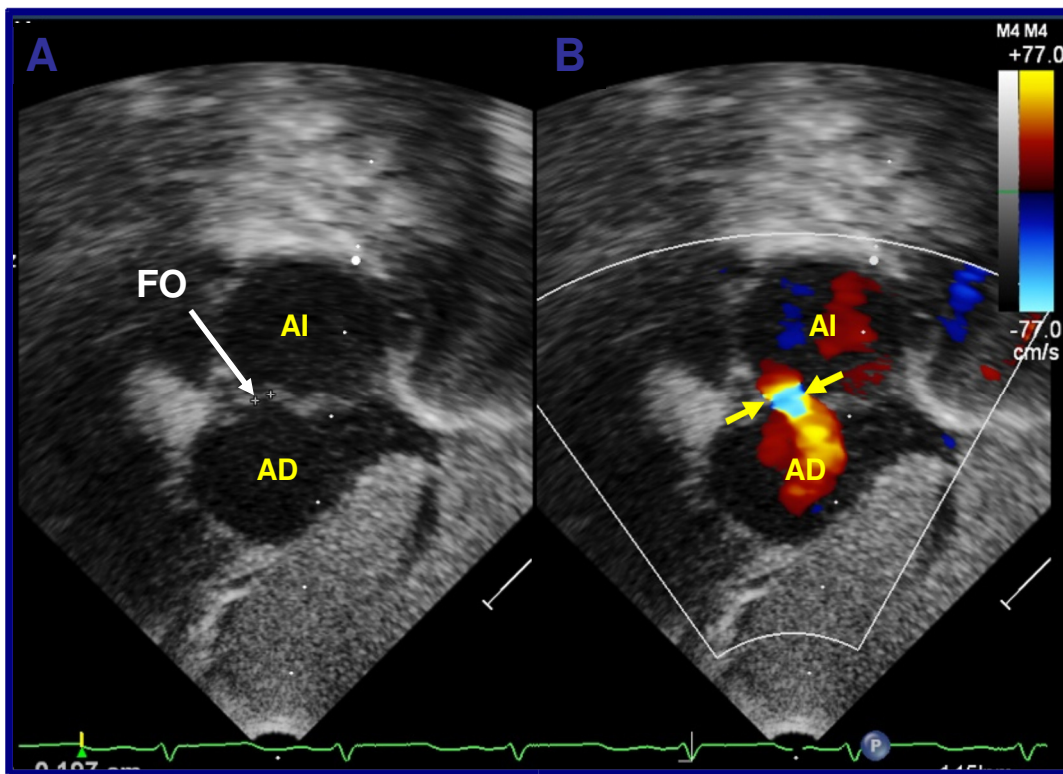
CV (%)	Cálculo de GVD			Cálculo de GVI			Cálculo de FVCS				
	Diam pulmonar	IVT pulmonar	GVD	UST	IVT aortico	GVI	Diam VCS max	Diam VCS min	Diam VCS medio	IVT VCS	FVCS
<b>mediana</b>	2,61	3,75	5,83	5,2	5,4	4,1	3,87	5,97	2,34	5,68	8,5
<b>p25</b>	1,77	2,23	0,9	3,28	2,88	1,94	2,42	4,6	1,5	4,03	4,11
<b>p75</b>	3,79	5,18	11,5	5,61	8,64	9,3	5,83	10,22	2,94	6,75	11,88

Donde Diam significa diámetro; FVCS; flujo de vena cava superior GVD; gasto de ventrículo derecho; GVI, gasto del ventrículo izquierdo; IVT, integral de velocidad-tiempo; max, máximo; min, mínimo; UST, unión sinotubular; VCS, vena cava superior.

#### 5.2.4. Valoración de cortocircuitos

##### 5.2.4.1. Foramen oval

Donde mejor se visualiza la permeabilidad del foramen oval es en planos subcostales, tanto sagital como coronal. La medición mediante Doppler color de su diámetro a nivel del septo se correlaciona con el tamaño del cortocircuito<sup>239</sup>. Para ello, se aumentó la ganancia, eliminando interferencias de color periféricas, y se realizó un análisis secuencial de imágenes hasta encontrar la visión más clara del diámetro mínimo y la dirección del flujo interauricular (**Fig. 16**).

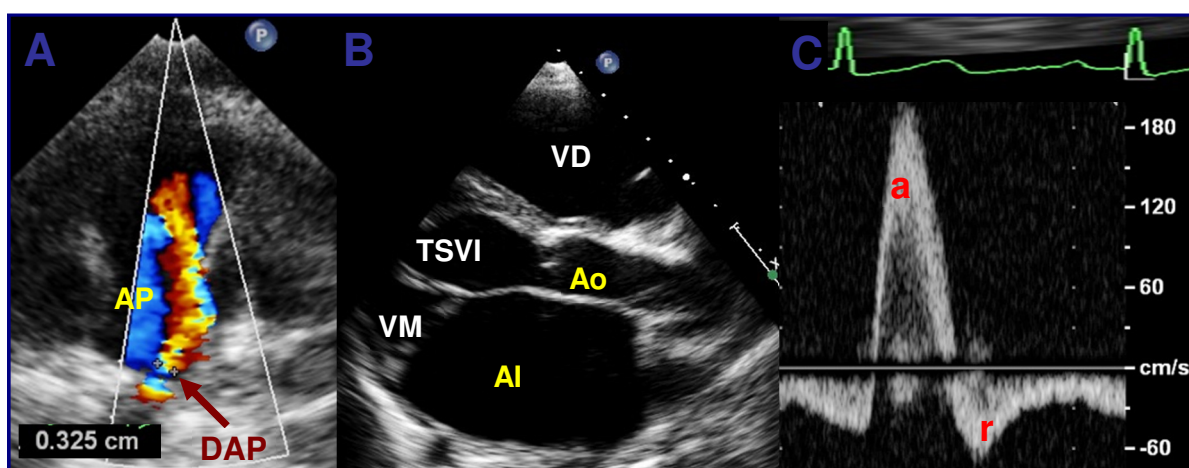


**FIGURA 16.** Imagen ecocardiográfica de foramen oval permeable. Visión simultánea del foramen oval (FO) por ecocardiografía 2-D (A) y por Doppler-color (B) en plano subcostal eje largo. Se señala con flechas amarillas el diámetro del cortocircuito en la zona de máxima constricción. Nótese que el color del flujo a través del FO es rojo, indicando dirección de aurícula izquierda (AI) a aurícula derecha (AD).

#### 5.2.4.2. Conducto arterioso

Para valorar la presencia y el tamaño del conducto arterioso se empleó el plano paraesternal izquierdo alto con ecografía-Doppler color. Se optimizó la ganancia para ver con nitidez la imagen ductal y eliminar las interferencias de color periféricas. La medición del diámetro se realizó en la zona de mayor constricción, a la entrada en la arteria pulmonar principal, en fases finales de la sístole<sup>250</sup>. La dirección del cortocircuito también se clasificó en izquierda-derecha, bidireccional o derecha-izquierda.

Como criterios de gravedad se emplearon el diámetro ductal  $\geq 1,4 \text{ mm/kg}^{298}$ , la relación aurícula izquierda /aorta (AI/Ao)  $\geq 1,4^{298}$  y la presencia de robo diastólico en el flujo de aorta diafragmática<sup>298-302</sup> (**Fig. 17**).



**FIGURA 17.** Valoración ecocardiográfica del tamaño y repercusión hemodinámica del conducto arterioso.

**A:** Ecocardiografía Doppler-color, plano supraesternal eje corto, donde se distingue en azul el flujo procedente del tronco de la arteria pulmonar (AP) y en rojo el flujo del conducto arterioso (DAP). La medición del diámetro ductal se realiza en el extremo pulmonar, a nivel de la máxima constricción. **B:** Ecocardiografía 2-D en plano paraesternal eje largo, visualización de la relación entre la aurícula izquierda (AI), en este caso dilatada, y la raíz aórtica (Ao). Donde TSVI significa tracto de salida de ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho; y VM, válvula mitral. **C:** Ecocardiografía Doppler en aorta diafragmática, obsérvese el flujo anterógrado sistólico normal (a) y la inversión del flujo en toda la diástole (r) por presencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo.

### 5.2.5. Estimación del flujo sistémico y pulmonar en presencia de cortocircuitos

#### 5.2.5.1. Pacientes con permeabilidad ductal

Debido a que la medición del gasto cardiaco izquierdo se realiza a nivel de la válvula aórtica, en el caso de pacientes con permeabilidad del conducto arterioso el GVI corresponde al retorno venoso pulmonar, que es la suma del flujo arterial pulmonar más el cortocircuito ductal; es decir, corresponde al gasto pulmonar real. Del mismo modo el flujo medido en ventrículo derecho, o GVD, es expresión del retorno venoso sistémico, y por tanto, en los pacientes con conducto arterioso, sería equivalente al gasto sistémico<sup>295</sup>.

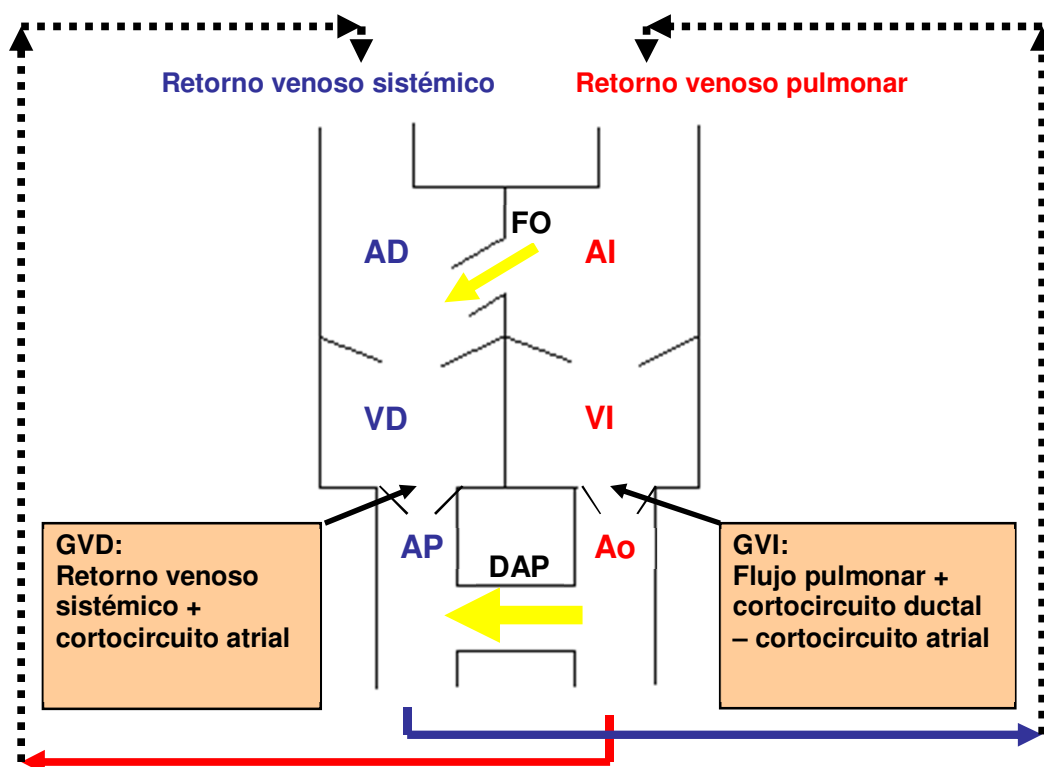
**Pacientes con conducto arterioso permeable:**

GVI = gasto pulmonar

GVD = gasto sistémico

**E-11**

Esta regla no puede ser aplicada con seguridad en aquellos pacientes que, además del ductus, tengan foramen oval no restrictivo ( $\geq 2\text{mm}$ ) (**Fig. 18**)<sup>239,240</sup>. Por tanto, en estos pacientes no podemos determinar con precisión el flujo sistémico ni el flujo pulmonar real.



**FIGURA 18.** Circulación en el paciente prematuro y lugares de medición del gasto cardíaco por ecocardiografía.

Donde AD significa aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; AP, arteria pulmonar; DAP, conducto arterioso; FO, foramen oval; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. Medición del GVD a nivel de la válvula pulmonar; cuando el FO está presente, el GVD representa la suma del flujo del retorno venoso sistémico y del cortocircuito atrial. Medición del GVI a nivel valvular aórtico; si el FO y DAP están presentes, el GVI representa el retorno venoso pulmonar (flujo arterial pulmonar + cortocircuito ductal) menos el cortocircuito atrial.

#### 5.2.5.2. Pacientes con foramen oval permeable

En los pacientes que sólo tienen permeabilidad del foramen oval sin cortocircuito ductal no existen dificultades para el cálculo de los flujos sistémico y pulmonar puesto que se corresponden con GVI y GVD respectivamente. El GVI representa el retorno venoso pulmonar menos el cortocircuito interauricular y el GVD el retorno venoso sistémico más el cortocircuito interauricular<sup>240</sup>.

#### 5.2.6. Relación gasto pulmonar / gasto sistémico (Qp/Qs)

Cuando el ductus está cerrado, y en ausencia de anomalías en la estructura cardíaca, el GVD equivale al gasto pulmonar (Qp) y el GVI al gasto sistémico (Qs). Su relación en ausencia de cortocircuitos es de 1. Para los niños que sólo tienen el foramen oval permeable, siendo éste mayor de 2 mm<sup>240</sup>, la relación Qp/Qs es mayor de 1.



En los pacientes con permeabilidad ductal y foramen oval menor de 2 mm, la relación se invierte (GVI/GVD) y se espera que sea mayor de 1.

**Pacientes sin permeabilidad del foramen oval ni ductus:**

$$Q_p/Q_s = GVD/GVI = 1$$

**Pacientes con ductus permeable y sin foramen oval o bien con foramen oval < 2mm:**

$$Q_p/Q_s = GVI/GVD > 1$$

**Pacientes con foramen oval permeable > 2mm y sin ductus:**

$$Q_p/Q_s = GVD/GVI > 1$$

E-12

#### 5.2.7. Cálculo de resistencia vascular sistémica total

Una vez estimado el gasto sistémico de cada paciente, la determinación de la RVST se realizó mediante la fórmula<sup>302</sup>:

$$RVST \text{ (mmHg/ml/kg/min)} = TAM / \text{flujo sistémico}$$

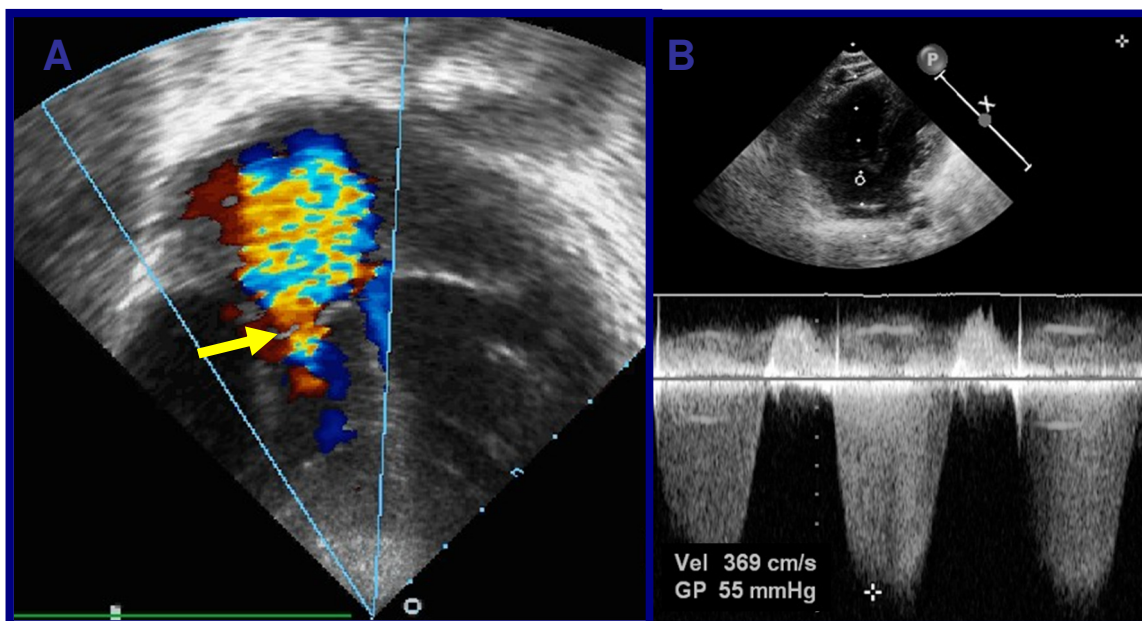
E-13

#### 5.2.8. Estimación de presión pulmonar (PP)

Existen diversos métodos para estimar la presión pulmonar (PP). En nuestro estudio se utilizaron los dos más fiables<sup>303</sup>.

##### 5.2.8.1. Insuficiencia tricuspídea (IT)

La insuficiencia tricuspídea (IT) se localizó utilizando Doppler-color en plano paraesternal corto, plano apical o planos subcostales. Si presente, la IT se registró por Doppler continuo, estando el ángulo de corrección alineado con el eje mayor del *jet* (Fig. 19). Se tomó el valor de la máxima velocidad alcanzada en diferentes ciclos cardiacos<sup>294</sup>.



**FIGURA 19.** Ecocardiografía para la estimación de la presión pulmonar mediante la insuficiencia tricuspídea (IT).

**A:** Ecocardiografía-Doppler color en cuatro cámaras, imagen de IT severa (flecha amarilla a nivel del orificio valvular tricuspídeo). Obsérvese que el *jet* llega hasta el techo de la aurícula derecha. **B:** Doppler continuo a nivel de IT para determinación la diferencia de presión sistólica entre ventrículo y aurícula derecha; en este caso 55 mmHg.

Para el cálculo de la presión pulmonar sistólica (PPs) se empleó la siguiente fórmula<sup>294,296</sup>:

$$\text{PPs (mmHg)} = (4 \times \text{velocidad máxima IT}^2) + \text{Presión en AD}$$

IT: insuficiencia tricúspide, velocidad máxima (m/s).

AD: aurícula derecha, presión (mmHg).

**E-14**

La presión en AD se obtuvo por medición directa del catéter intravascular en los pacientes monitorizados, o bien se tomó como valor de referencia 5 mmHg<sup>305,306</sup>.

#### 5.2.8.2. Gradiente a través del conducto arterioso

Cuando el cortocircuito a nivel ductal fue predominantemente izquierda-derecha se determinó la máxima velocidad del flujo por eco-Doppler pulsado o continuo, habitualmente en plano paraesternal eje corto (**Fig. 20**).

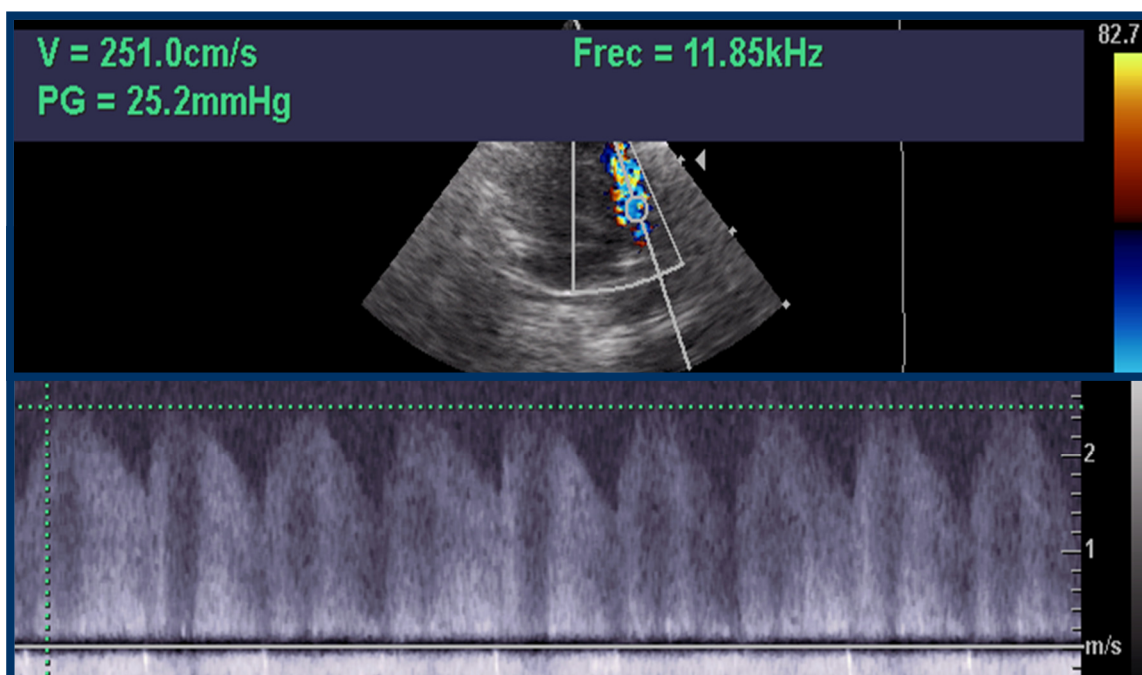
En este caso, para la estimación de la PPs se utilizó la fórmula <sup>306</sup>:

$$\text{PPs (mmHg)} = \text{TA sistólica} - (4 \times \text{velocidad máxima del cortocircuito ductal}^2)$$

TA sistólica: tensión arterial sistólica (mmHg).

Velocidad máxima del cortocircuito ductal (m/s).

**E-15**



**FIGURA 20.** Ecocardiografía para la estimación de la presión pulmonar mediante gradiente transductal.

Ecocardiografía-Doppler continuo a nivel del conducto arterioso en plano supraesternal eje corto. Obsérvese que el cortocircuito es izquierda-derecha continuo. Medida de la diferencia de presión sistólica aorto-pulmonar; en este caso 25,2 mmHg.

### 5.3. NIR-SRS

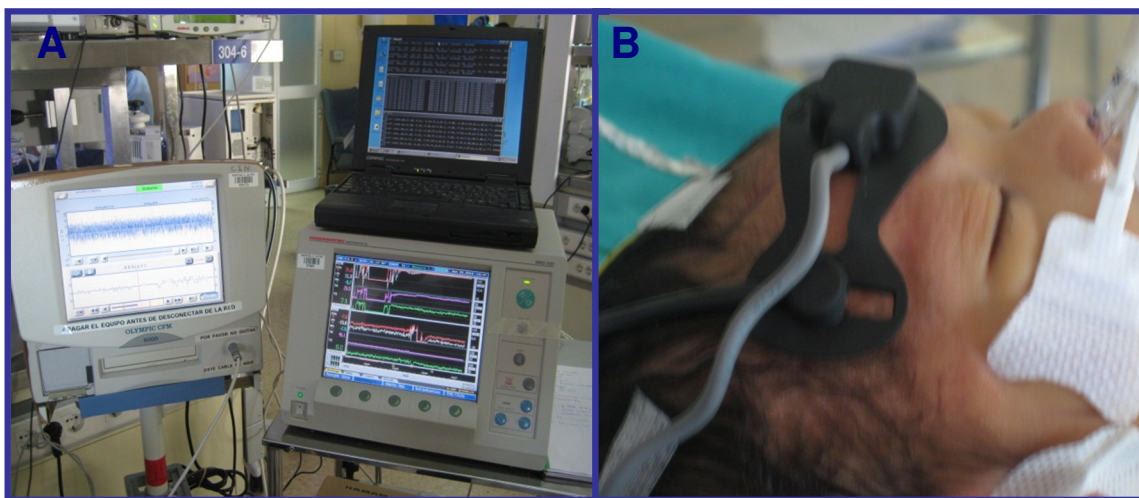
#### 5.3.1. Detalles del equipo empleado

Para la monitorización de los parámetros de perfusión y oxigenación cerebral mediante NIR-SRS se utilizó el equipo comercial *NIRO-300* (*Hamamatsu Inc.*, *Hamamatsu*, Japón) (**Fig. 21**). El terminal emisor de luz (optodo emisor) contiene un prisma conectado a la fuente de luz láser mediante un cable de fibra óptica. Los fotones que retornan tras atravesar el tejido interrogado, en este caso el cerebro, son detectados en el optodo receptor, constituido por un dispositivo de fotodiodos montados en paralelo a corta distancia (rango de mm) y enviados al monitor. Ambos optodos se alojan en un

molde de goma, muy flexible, para una perfecta adaptación a la geometría del cráneo del RNPEB.

Los diodos del láser producen pulsos secuenciales de luz monocromática dentro de un espectro preciso de longitudes de onda calibradas desde fabricación a 776.5, 819.0, 871.4 y 908.7nm. Se realiza un registro continuo de la absorción de luz, con una velocidad de muestreo 0,5 segundos. Se toman como coeficientes de absorción de la hemoglobina ( $O_2Hb$  y  $RHb$ ) los ya publicados<sup>307</sup>. Los coeficientes de extinción dependientes de la longitud de onda se calculan ajustando una curva polinomial a datos conocidos<sup>308,309</sup>. En nuestro estudio utilizamos como  $DPF^{270}$  un valor de 4.

Para los estudios, el sensor se situó a nivel fronto-parietal o temporo-parietal, derecho o izquierdo, evitando el seno longitudinal, fijándolo firmemente mediante bandas elásticas no adhesivas, evitando un exceso de compresión que blanqueara la piel (Fig. 21).



**FIGURA 21. Equipamiento para NIR-SRS.**

**A:** Equipo de NIR-SRS Niro 300: monitorización y almacenamiento continuo de los datos en ordenador portátil. **B:** Colocación de optodos en región frontotemporal derecha de un recién nacido.

Todos los datos de NIRS, así como la saturación de oxígeno y la FC se registraron simultáneamente, y fueron almacenados en un ordenador portátil para su posterior análisis, mediante un programa de análisis desarrollado por investigadores del Servicio de Neonatología del HULP<sup>265,273-276</sup>.

### 5.3.2. Medición continua de los cambios relativos de volumen sanguíneo cerebral ( $\Delta VSC$ ) y de flujo sanguíneo cerebral ( $\Delta HbD$ )

Mediante espectroscopia convencional, tomando un punto arbitrario como basal, podemos calcular de forma continua los cambios de concentración relativos de diferentes cromóforos presentes en el tejido interrogado, expresados en términos absolutos. De esta forma vamos a derivar una serie de parámetros de interés fisiopatológico, en concreto, los cambios relativos de volumen ( $\Delta VSC$ ) y de flujo sanguíneo cerebral ( $\Delta HbD$ ).

El  $\Delta VSC$  puede calcularse de modo continuo por NIR-SRS a partir de la THb, la cual se obtiene de la suma de O<sub>2</sub>Hb y RHb, mediante la ecuación<sup>310</sup>:

$$\Delta VSC \text{ (mL/ 100g)} = K \cdot \Delta THb / H$$

K: 0.89; constante obtenida del peso molecular de la hemoglobina (64500), la densidad del tejido cerebral (1.05g/mL), la razón entre la hemoglobina en vaso central /hemoglobina en tejido ( 0.69<sup>209</sup>) y conversiones decimales.  
H: concentración de hemoglobina (g/dL) en una muestra obtenida por extracción sanguínea.

**E-16**

Los cambios de oxigenación intravascular ( $\Delta HbD$ ), equivalen a la diferencia entre O<sub>2</sub>Hb y RHb. Estudios experimentales han puesto de manifiesto que los cambios en  $\Delta HbD$  muestran una buena correlación con los cambios en el flujo sanguíneo cerebral medido por microesferas radiactivas en el lechón<sup>311,312</sup>.

En cada momento de estudio,  $\Delta THb$  y  $\Delta HbD$  se calculan como la diferencia respecto al valor basal, tomado como un valor cero arbitrario una vez alcanzada la estabilidad de señal al comienzo del registro. Para reducir la variabilidad de la medida en la recepción de fotones, y mejorar la razón señal-ruido, se promedian todas las muestras obtenidas durante un intervalo de 20 segundos, para cada momento de estudio.

### 5.3.3. Medición continua del índice de oxigenación tisular (TOI)

Esta técnica permite calcular la saturación tisular de la hemoglobina en el tejido interrogado en términos absolutos, que denominaremos TOI. Como ya se comentó en la

Introducción (apartado 4.2.), este parámetro representa esencialmente la saturación del compartimento venoso. El cálculo del TOI se obtiene a partir de la ecuación<sup>266</sup>:

$$\text{TOI} = K \text{ O}_2\text{Hb} / K \text{ O}_2\text{Hb} + K \text{ RHb}$$

K: constante de refracción

**E-17**

TOI es un parámetro absoluto de validación compleja, ya que no existe una prueba de oro para ello. Estudios de validación frente a co-oximetría de muestra sanguínea obtenida a nivel del bulbo yugular han puesto de manifiesto una buena concordancia<sup>313,314</sup>. No existen valores de referencia de normalidad si bien han sido reportados datos de saturación regional de oxígeno en recién nacidos en diferentes contextos clínicos<sup>264</sup>.

#### 5.3.4. Estimación de la extracción fraccionada de oxígeno (EFO)

La extracción fraccionada de oxígeno (EFO) representa la cantidad de oxígeno consumida expresada en relación a la cantidad de oxígeno que llega al tejido, y puede calcularse a partir de la ecuación:

$$\text{EFO}(\%) = \frac{\text{Consumo O}_2}{\text{Entrega O}_2} = \frac{\text{FSC} \cdot [\text{Hb}] \cdot (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) \cdot 1.39}{\text{FSC} \cdot [\text{Hb}] \cdot \text{SaO}_2 \cdot 1.39}$$

FSC: flujo sanguíneo cerebral (ml/kg/min).

[Hb]: concentración de hemoglobina en sangre (g/dL).

SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno (%).

SvO<sub>2</sub>: saturación venosa de oxígeno (%).

**E-18**

La cantidad de oxígeno disuelta en sangre, y por lo tanto no ligada a la hemoglobina, se considera despreciable. Simplificando la ecuación anterior<sup>266</sup>:

$$\text{EFO}(\%) = (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) / \text{SaO}_2$$

**E-19**

Se asume que la SaO<sub>2</sub> cerebral es igual a la SaO<sub>2</sub> periférica, valor que obtenemos por pulsioximetría. Utilizamos como surrogado de la SvO<sub>2</sub> del cerebro, como hemos señalado en el punto anterior, el valor de TOI.

## 6. Descripción del desarrollo y momentos de estudio

Los objetivos generales del estudio pueden encuadrarse en dos tiempos:

- Análisis sistemático de los efectos hemodinámicos agudos del SHT sobre la circulación cerebral y sistémica. Para ello, se estudia la cohorte 1, incluida en la Fase 1 del estudio, perteneciente al ensayo clínico **THOP supplementation**. Los momentos de estudio pretenden analizar la situación basal (pre-intervención) y la inmediata post-intervención, y se limitan al primer día de vida.
- Análisis sistemático de la evolución de las variables principales del estudio (estado tiroideo, función cardíaca y hemodinámica-oxigenación cerebral) a lo largo de las primeras 8 semanas de vida en los RNPEB. Análisis de eventuales correlaciones de los patrones observados. Para ello, se estudiaron prospectivamente ambas cohortes (pertenecientes a la Fase 1 y Fase 2 de este estudio), con un mismo calendario de evaluación, en los diferentes momentos de estudio.

### 6.1. Valoración de los efectos agudos de la administración de hormona tiroidea sobre la función cardíaca y la perfusión y oxigenación órgano-específica (cerebral). Análisis en función de los diferentes esquemas terapéuticos utilizados.

Para ello, las variables hemodinámicas de interés que se comparan fueron evaluadas en el primer día de vida en los momentos de estudio que se definen a continuación:

- M0 (basal): Primer día de vida. Estudio previo a la intervención según grupo de tratamiento (ensayo **THOP supplementation**). Se realizó estudio ecocardiográfico basal y monitorización NIR-SRS (mínimo 15 minutos de registro basal).
- M1: Registro continuo NIR-SRS ininterrumpidamente desde M0 hasta 4h post-intervención; se llevó a cabo estudio ecográfico post-intervención.



## 6.2. Análisis sistemático de la evolución de las variables principales del estudio a lo largo de las primeras 8 semanas de vida en los RNPEB

Para ello, las variables hormonales y hemodinámicas de interés que se comparan fueron evaluadas en los momentos de estudio que se definen a continuación:

- M0 (basal): Primer día de vida para ambas cohortes (ya definido para la cohorte 1).
- M2: Día 3 de vida.
- M3: Día 7 de vida.
- M4: Día 14 de vida.
- M5: Día 21 de vida.
- M6: Día 42 de vida.
- M7: Día 56 de vida.

Se realizó estudio ecocardiográfico, registro NIR-SRS por un periodo mínimo de 15 minutos desde que se alcanza la estabilidad de la señal, y se obtuvieron muestras sanguíneas para determinación hormonal, gasometría, hematocrito, electrolitos, lactato y glucemia para cada momento de estudio (M0-M7). Se realizó USC seriada en los momentos M0, M3, M5, M6 y M7.

## 7. Descripción del método estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico *SAS 9.1, Enterprise 3.0* y *SPSS* (versión 9.0; *SPSS Inc Chicago, IL*, Estados Unidos). Para estudiar la variabilidad intraobservador de las medidas ecográficas de función cardiaca (GVD, GVI y FVCS) se utilizó el coeficiente de variación entre repeticiones. Para la descripción de datos cuantitativos se utilizaron media y desviación típica y las variables cualitativas se detallaron mediante frecuencias y porcentajes.

Inicialmente se estudió la homogeneidad entre cohortes y entre los grupos de intervención en el momento basal (M0), empleando test T de Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y test chi-cuadrado para variables cualitativas.



El análisis del cambio medio de los datos hormonales, de estructura / función cardíaca y de perfusión cerebral se realizó con el análisis de la varianza mediante modelos de regresión lineales mixtos aplicados a datos longitudinales con medidas repetidas. Se ajustó una estructura de covarianza general, incluyendo, en todos los casos, las medidas basales. Otras variables en relación a la situación clínica del paciente, datos analíticos o medicación empleada, entre otros, también se introdujeron como covariantes en el modelo. Se estudió el efecto de pertenecer a diferente cohorte / grupo de intervención, del tiempo (M0-M7) y de su interacción. Cuando el efecto de interacción cohorte-tiempo o grupo de intervención-tiempo fue significativo, indicó que la evolución de los perfiles de dichas cohortes o grupos de intervención a lo largo del tiempo es diferente. Además se llevaron a cabo *test post-hoc* de mínimos cuadrados, *post hoc least-square tests*, para identificar diferencias significativas entre las cohortes / grupos de intervención en cada momento de estudio (M0-M7). Se muestran los Intervalos de Confianza (IC) al 95% en los resultados generales. El análisis fue bilateral y se consideraron significativos aquellos valores de p inferiores a 0,05.

Se empleó el mismo análisis para determinar los efectos hemodinámicos agudos (M0-M1) de la administración de SHT en los RNPEB de la cohorte 1. También se analizó un modelo para cada índice de estructura/función cardíaca y patrones de perfusión-oxigenación cerebral usando como variables explicativas los niveles de hormonas tiroideas y sus valores basales correspondientes.

Se realizó un análisis comparativo de la evolución de las variables de estudio a lo largo del tiempo de seguimiento según cohortes, hecho que consideramos pertinente dado el decalaje temporal en el reclutamiento de pacientes entre Fase 1 y Fase 2 (**Tabla 13**). Sin embargo, los hallazgos fueron muy similares al análisis realizado por grupo de intervención para las diversas variables y los diferentes momentos de estudio. Entendemos que dichas similitudes se debieron a que los pacientes que recibieron SHT estuvieron agrupados todos en una misma cohorte, la cohorte 1 (**Tabla 11**). Por lo tanto, y dado que en la cohorte 1 también hubo pacientes que recibieron placebo-subgrupo E- o yodo oral-subgrupo F, se ha simplificado la exposición de los resultados y presentamos, únicamente, los hallazgos observados entre grupos de intervención. Se

reporta, sin embargo, los resultados del análisis comparativo entre cohortes de las variables de interés en M0, como reflejo de su situación basal.

## **8. Consideraciones éticas del estudio**

El estudio fué aprobado antes de su inicio por el CEIC de HULP.

La comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, el representante legal puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del estudio.

Los datos recogidos para el estudio fueron identificados mediante un código y solo el investigador principal del estudio/colaboradores pudieron relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no fue revelada a persona alguna salvo en las excepciones contempladas legalmente como son en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El acceso a la información personal quedó restringido al equipo investigador, autoridades sanitarias y al CEIC para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El estudio se inició una vez que los padres o tutores legales hubieran leído el documento de información y, dada su conformidad, hubieran firmado el consentimiento informado (Anexo III y IV).



## **RESULTADOS**



## RESULTADOS

### 1. Características generales y evolución de la población de estudio

Los pacientes candidatos a estudio se reclutaron en las primeras veinticuatro horas de vida, según protocolo. La distribución de pacientes en cada fase del estudio y grupo de intervención se refleja en **Tabla 13**.

Los momentos de estudio se detallan en **Tabla 14**.

**TABLA 13. Distribución de la muestra.**

COHORTES		SUBGRUPOS TERAPÉUTICOS			GRUPOS DE INTERVENCIÓN
Fase 1 Septiembre 2005 – Octubre 2006	Cohorte 1 n = 33	A n = 6	T <sub>4</sub> continuo 8 µg/kg/d, 42días	+ T <sub>3</sub> continuo 1 µg/kg/d 14 días	Pacientes con SHT n = 24
		B n = 6	T <sub>4</sub> continuo16 µg/kg/d, 42días		
		C n = 5	T <sub>4</sub> bolo 8 µg/kg/d, 42días		
		D n = 7	T <sub>4</sub> bolo 16 µg/kg/d, 42 días		
		E n = 6	Dextrosa 5% (0,5 mL/kg/h), 42 días		Pacientes sin SHT n = 31
		F n = 3	Yodo oral (30 µg/kg/d), 42 días		
Fase 2 Julio 2008 – Mayo 2009	Cohorte 2 n = 22	G n = 9	Yodo oral (30 µg/kg/d), 42 días		
		H n = 13	Sin intervención		
TOTAL n = 55					

Reclutamiento de pacientes en dos fases en el tiempo, que da lugar a dos cohortes, cada una de ellas con diferentes subgrupos terapéuticos. Para el análisis de resultados hemos clasificado los pacientes en dos grupos de intervención: pacientes que reciben suplemento de hormonas tiroideas (SHT) y pacientes que no lo reciben.

**TABLA 14. Momentos de estudio.**

M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Basal	Tras aleatorización a grupo de intervención*	Día 3	Día 7	Día 14	Día 21	Día 42	Día 56
	Día 1						

\*≥ 4 horas post-intervención.

### 1.1. Antecedentes maternos, embarazo y parto

Los datos relevantes sobre los antecedentes maternos, de embarazo y parto se exponen en **Tabla 15**. Cabe destacar que existieron diferencias significativas entre ambas cohortes en cuanto a la edad materna y tasa de gestaciones mediante técnicas de reproducción asistida. Así, en la cohorte 2, tanto la edad media de las madres [ $+4,1$  años (IC 95%: 0,6-7,5);  $p=0,02$ ] como el porcentaje de embarazos por fecundación in vitro [ $+32,4\%$  ( $p=0,005$ )] fue superior. También la tasa de gestación múltiple fue mayor, si bien no alcanzó significación estadística. Las cohortes fueron homogéneas para el resto de parámetros analizados.

**TABLA 15. Antecedentes maternos, embarazo y parto.**

Antecedentes maternos, embarazo y parto	Cohorte 1 30 madres 33 pacientes	Cohorte 2 16 madres 22 pacientes	p	TOTAL 46 madres 55 pacientes
Edad (años), media (DE)	30,8 (5,9)	34,9 (4,7)	0,02*	32,3 (5,8)
Primigesta, %	46,7	62,5	0,36	52,2
FIV, %	3,3	37,5	0,005*	15,2
Preeclampsia, %	16,7	6,3	0,65	13
Eclampsia, %	3,3	0	1	2,2
RPM, %	26,7	12,5	0,45	21,7
Trabajo de parto, %	30	37,5	0,74	32,6
Corioamnionitis <sup>Ψ</sup> , %	34,5	43,8	0,75	37,8
Esteroides antenatales <sup>ΨΨ</sup> , %	73,4	87,5		78,2 43
Ciclo completo	9,1	0	0,45	4,7
Ciclo incompleto	90,9	100		95,3
Atb antenatales, %	30	50	0,21	37
Cesárea, %	63,3	62,5	1	63
Parto múltiple, %	13,3	37,5	0,07	21,7

Donde Atb significa antibióticos; FIV, fecundación in vitro; RPM, rotura prematura de membranas (antes de las 24 horas previas al parto).

<sup>Ψ</sup> Definida por criterio anatomopatológico

<sup>ΨΨ</sup> Ciclo completo si ha recibido 2 dosis antes del parto; ciclo incompleto, si solo ha recibido una dosis

\* Diferencia estadísticamente significativa entre cohortes

### 1.2. Características del periodo neonatal inmediato

Las cohortes fueron homogéneas en cuanto a los datos clínicos del periodo neonatal inmediato que se consideraron relevantes, los cuales se recogen en **Tabla 16**. Todos los pacientes fueron de peso adecuado para la edad gestacional (PAEG).

**TABLA 16. Población de estudio: Somatometría, datos de reanimación y situación cardiorrespiratoria en primeras horas de edad postnatal.**

Características de la población de estudio	Cohorte 1 33 pacientes	Cohorte 2 22 pacientes	p	TOTAL 55 pacientes
EG (semanas), media (DE)	26,0 (1,2)	26,3 (1,2)	0,29	26,1 (1,2)
Varón (%)	60,6	59,1	1	60
Peso (g), media (DE)	834,8 (149,8)	809,9 (149,9)	0,55	824,8 (148,9)
Talla (cm), media (DE)	32,8 (2,2)	32,6 (2,9)	0,75	32,7 (2,5)
Perímetro cefálico (cm)	23,2 (2,0)	23,4 (1,3)	0,73	23,3 (1,7)
Apgar 5 min <7 (%)	18,2	22,7	0,74	20,0
pH AU, media (DE)	7,27 (0,11)	7,23 (0,16)	0,39	7,26 (0,13)
Reanimación avanzada (%)	57,6	63,6	0,78	61,1
Asistencia respiratoria <sup>Ψ</sup> (%)	97	95,5	1	96,4
CPAP	12,5	4,8		9,4
Ventilación convencional	75	85,7		79,2
VAFO	12,5	9,5		11,3
FiO <sub>2</sub> <sup>Ψ</sup> , media (DE)	0,33 (0,16)	0,29 (0,09)	0,31	0,31 (0,13)
Surfactante (%)	81,8	95,5	0,22	87,3
Inotrópicos <sup>Ψ</sup> (%)	30,3	27,3	1	29,1
Infección precoz <sup>ΨΨ</sup> (%)	30,8	42,9	0,53	23,6

Donde EG significa edad gestacional; AU, arteria umbilical; CPAP, presión positiva continua por vía nasal; FiO<sub>2</sub>, fracción inspirada de oxígeno; min, minutos; RN, recién nacido y VAFO, ventilación oscilatoria de alta frecuencia.

<sup>Ψ</sup> Hacen referencia a los datos registrados en M0.

<sup>ΨΨ</sup> Definida como sepsis diagnosticada en las primeras 72 horas de vida.

### 1.3. Evolución neonatal

La evolución de la población de estudio en cuanto a los principales diagnósticos y mortalidad durante la etapa neonatal se refleja en **Tabla 17**. Observamos mayor tasa de sepsis nosocomial en la cohorte 2 [+34,9% (p=0,01)]. El porcentaje de éxitos entre cohortes fue homogéneo, resultando en global el 20% de la población de estudio (11/55 pacientes). La mediana de edad de los pacientes fallecidos es de 19 días (de 3 a 160 días), siendo la edad de fallecimiento similar entre ambas cohortes (p=0,30). Durante el



periodo de seguimiento, primeros 56 días, el porcentaje de éxitos en la cohorte 1 alcanzó el 15%, frente al 9% en la cohorte 2, aunque no fue estadísticamente significativo.

La mediana de edad al alta de la población de estudio fue de 81,5 días (de 53 a 209 días), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre cohortes ( $p=0,38$ ). Los hallazgos encontrados en el primer y último estudio de USC durante la estancia hospitalaria de los pacientes en la Unidad de Neonatología de HULP se exponen en **Tabla 18**. La edad de los pacientes en la USC inicial fue superior en la cohorte 2, al igual que el porcentaje de pacientes con HIV grado I-II. Tan sólo un paciente precisó tratamiento con punciones evacuadoras de líquido cefalorraquídeo por hidrocefalia hipertensiva.

**TABLA 17. Evolución neonatal de la población de estudio.**

Diagnóstico neonatal	Cohorte 1 33 pacientes	Cohorte 2 22 pacientes	P	TOTAL 55 pacientes
DBP <sup>‡</sup> (%)	30,3	45,5	0,27	36,3
Inestabilidad hemodinámica tardía <sup>¶</sup> (%)	21,2	36,4	0,23	27,3
Sepsis nosocomial <sup>Ω</sup> (%)	42,4	77,3	0,01*	56,4
Colestasis (%)	21,2	9,1	0,29	16,4
Cirugía-láser de ROP (%)	15,2	18,2	1	16,4
Conducto arterioso tratado (%)	57,6	77,3	0,16	65,5
Farmacológicamente <sup>♦</sup>	84,2	94,1		88,9
Quirúrgicamente	42,1	47,1		44,4
Enterocolitis necrotizante (%)	12,1	13,6	1	12,7
Insuficiencia adrenal (%)	9,1	9,1	1	9,1
Exitus (%)	21,2	18,2	1	20
Edad éxitus (días), media (DE)	29,9 (40,3)	63,2 (68,3)	0,30	42 (51,6)
Edad al alta (días), media (DE)	89,3 (35,6)	93,4 (26,5)	0,38	91,05 (31,7)

Donde DBP significa displasia broncopulmonar y ROP, retinopatía de la prematuridad.

‡ Definida como necesidad de oxígeno > 36 semanas de edad postconcepcional.

¶ Definida como necesidad de soporte cardiovascular con vasopresores-inotrópicos a partir de las 48 horas de vida.

Ω Definida como sepsis diagnosticada a partir de las 48 horas de vida.

♦ indometacina o ibuprofeno.

\* Diferencia estadísticamente significativa entre cohortes

TABLA 18. Hallazgos en USC.

USC	Cohorte 1 33 pacientes	Cohorte 2 22 pacientes	P	TOTAL 55 pacientes
<b>USC INICIAL</b>				
Patológica (%)	18,2	40,9	0,06	27,3
Edad (días), media (DE)	0,5 (1,3)	1,0 (1,0)	0,007*	0,7 (1,2)
HIV 1-2	12,1	36,4	0,047*	21,8
HIV 3	9,1	4,5	0,64	7,3
IHPV	0	4,5	0,40	1,8
LSB‡	6,1	0	0,92	3,6
<b>USC FINAL<sup>¶</sup></b>				
Patológica (%)	51,5	54,5	0,92	52,7
Edad (días), media (DE)	57,8 (37,0)	64,8 (31,5)	0,47	60,6
HIV 1-2	18,2	45,5	0,08	29,1
HIV 3	27,3	4,5	0,10	18,2
Progresión de lesión cerebral	16,6	11,1	0,65	13,3
IHPV	12,1	0	0,23	7,3
LSB‡	21,2	9,1	0,17	16,4
VMPH	15,2	4,5	0,17	10,9

Donde HIV significa hemorragia intraventricular; IHPV, infarto hemorrágico periventricular; LSB, lesión de sustancia blanca; USC, ultrasonografía cerebral y VMPH, ventriculomegalia posthemorrágica.

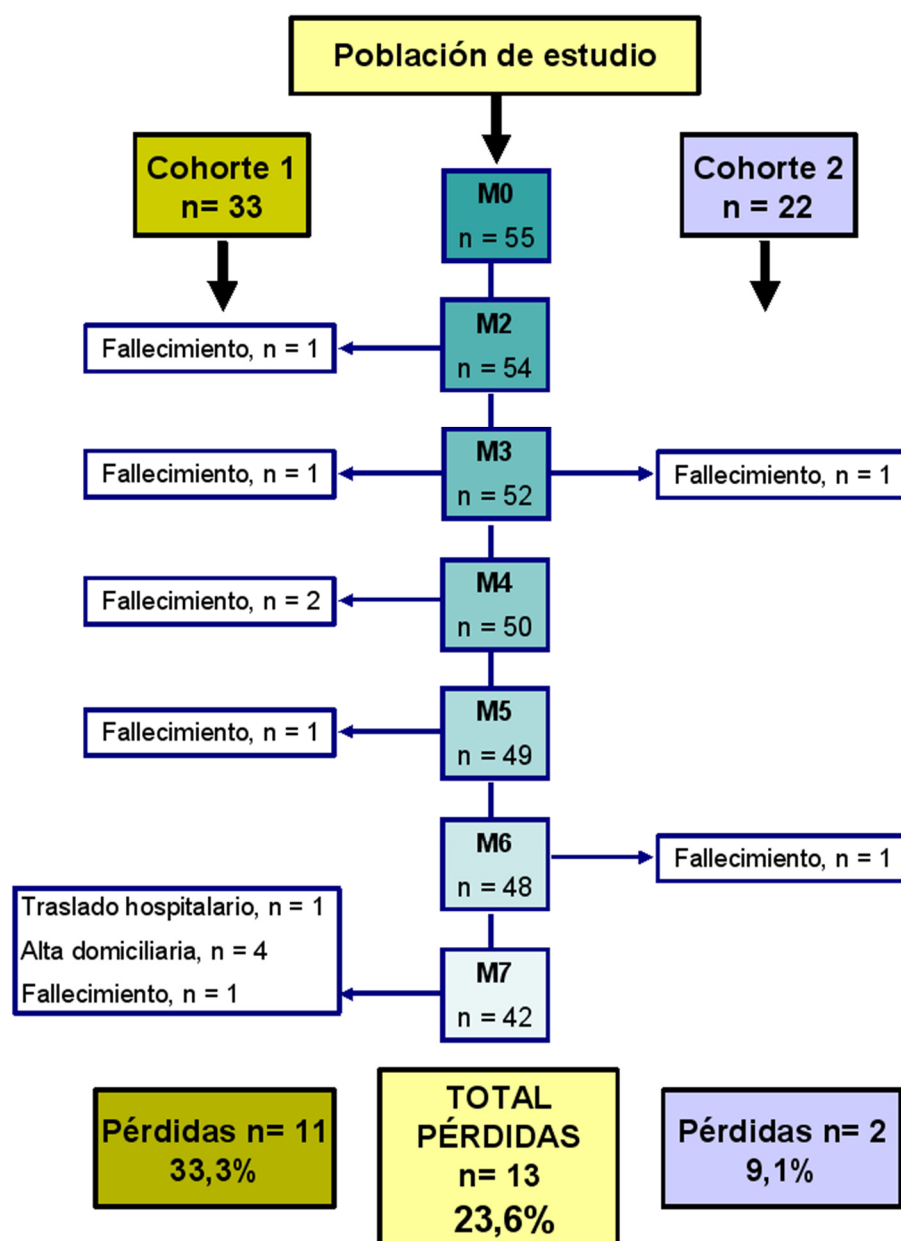
¶ Definida como aquella que presentó lesiones más graves dentro de las diferentes categorías diagnósticas<sup>292</sup>.

‡ Incluye lesiones de sustancia blanca quística y no quística, así como otras lesiones del parénquima cerebral.

\* Diferencia estadísticamente significativa entre cohortes

#### 1.4. Seguimiento de la población de estudio

El 76,4% de toda la población de estudio completó el periodo de seguimiento. La no finalización en el porcentaje restante fue por fallecimiento, alta domiciliaria o traslado hospitalario antes de completar el protocolo de estudio. Este hecho corresponde al 33,3% (11/33) en la cohorte 1 y al 9,1% (2/22) de la cohorte 2 (**Fig. 22**). La diferencia en el porcentaje de pacientes que no completaron el seguimiento entre cohortes prácticamente alcanza la significación estadística ( $p=0,05$ ).



**FIGURA 22.** Diagrama de flujo de pacientes que representa el seguimiento de la población en relación a los diferentes momentos de estudio.

En los cuadros de texto centrales se representan los diferentes momentos de estudio y el tamaño muestral correspondiente. En los cuadros laterales se detallan las causas y el número de pérdidas para cada una de las cohortes.

## 2. Estudio de los niveles séricos de hormonas tiroideas

### 2.1. Registro de muestras

Las determinaciones teóricas para cada una de las 4 hormonas objeto de estudio en los 55 pacientes de M0 a M7 son 1540, de las cuales se procesaron 1179 (76,6%). No se completaron la totalidad de las determinaciones hormonales a causa de fallecimiento, alta domiciliaria o traslado hospitalario en 136 determinaciones (8,8%), o bien por

imposibilidad de obtener la muestra de sangre, consecuencia de la situación clínica del paciente o por dificultades en la técnica de la extracción, o problemas de procesamiento en el laboratorio en las restantes 225 (14,6%). Estos hechos representan un 27,8% (257/924) de las potenciales muestras de la cohorte 1 y el 17,2% (106/616) de la cohorte 2.

La casuística de las muestras hormonales para cada momento de estudio se expone en **Tabla 19**.

**TABLA 19. Casuística de las muestras hormonales para cada momento de estudio.**

Momento de estudio	Cohorte 1 n=33				Cohorte 2 n=22				TOTAL n=55			
	TSH	T <sub>4</sub> Total	T <sub>4</sub> Libre	T <sub>3</sub>	TSH	T <sub>4</sub> Total	T <sub>4</sub> Libre	T <sub>3</sub>	TSH	T <sub>4</sub> Total	T <sub>4</sub> Libre	T <sub>3</sub>
M0	29	25	31	24	19	19	19	19	48	44	50	43
M2	29	26	29	25	22	22	22	22	51	48	51	47
M3	24	20	28	20	17	18	17	18	41	38	45	38
M4	24	20	27	21	18	19	18	19	42	39	45	40
M5	22	21	23	20	19	19	18	19	41	40	41	39
M6	25	23	25	24	15	16	15	16	40	39	40	40
M7	21	20	21	20	16	17	16	18	37	37	37	38

## 2.2. Niveles hormonales basales

En **Tabla 20** se exponen los niveles de cada una de las hormonas en el momento basal (M0). Nótese que existieron diferencias estadísticamente significativas entre cohortes para los valores basales de T<sub>4</sub> libre [cohorte 1 vs cohorte 2: +0,21ng/dL (IC95%: 0,02-0,39; p=0,03)] y T<sub>3</sub> [cohorte 1 vs cohorte 2: -18,75 ng/dL [IC95%:(-31,86)-(-5,64); p=0,006)]. Sin embargo, al clasificar la población muestral por grupos de intervención, se atenuaron dichas diferencias perdiendo la significación estadística.

TABLA 20. Valores basales de las hormonas tiroideas.

M0	Cohortes			Grupos de intervención			Global
	Cohorte 1 n = 33	Cohorte 2 n = 22	P	Con SHT n = 24	Sin SHT n = 24	P	
<b>TSH (mUI/L)</b>	4,60 (2,92)	5,27 (3,78)	0,49	4,10 (2,38)	5,51 (3,79)	0,14	<b>4,86</b> (3,27)
<b>T<sub>4</sub> Total (µg/dL)</b>	5,74 (2,11)	5,89 (1,91)	0,8	5,73 (2,20)	5,86 (1,90)	0,83	<b>5,81</b> (2,00)
<b>T<sub>4</sub> Libre (ng/dL)</b>	1,21 (0,35)	1,00 (0,27)	0,03*	1,21 (0,32)	1,06 (0,33)	0,11	<b>1,13</b> (0,33)
<b>T<sub>3</sub> (ng/dL)</b>	56,17 (23,28)	74,92 (18,04)	0,006*	57,76 (24,95)	68,82 (20,81)	0,12	<b>64,45</b> (22,91)

Valores expresados como media (DE). Donde n significa número de pacientes.

\* Diferencia estadísticamente significativa entre cohortes

### 2.3. Evolución de los niveles hormonales

Para ajustar el análisis de los niveles hormonales a lo largo de tiempo en función de la gravedad clínica de los pacientes se tuvo en cuenta el nivel de cuidado médico para cada momento de estudio (**Anexo II**)<sup>315</sup>. No obstante, este factor no fue significativo en el análisis de ninguna de las cuatro hormonas tiroideas.

#### 2.3.1. Niveles séricos de TSH

Cuando valoramos la evolución de TSH por grupos de intervención (**Tabla 21 y Fig. 23**) observamos que los pacientes que no recibieron SHT mantuvieron niveles séricos de la hormona constantes durante todo el periodo de estudio. Por el contrario, los pacientes que sí recibieron SHT presentaron un descenso significativo del nivel sérico de TSH respecto al nivel basal desde el día 3 al 42 (M2-M6) ( $p < 0,01$ ). Las diferencias en los niveles séricos de TSH en los momentos de estudio M2-M6 al comparar los pacientes con y sin SHT fueron también estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ).

Realizando un subanálisis entre los pacientes que no recibieron SHT (cohorte 1, grupo E -placebo- y grupo F -yodo oral-; cohorte 2, grupo G-pacientes que recibieron yodo oral y H-pacientes sin intervención-, **Tabla 13**) los niveles séricos de TSH

mostraron un patrón similar con la excepción de valores superiores en M2 en los pacientes que recibieron yodo oral respecto a los que recibieron placebo o los que no tuvieron intervención, siendo la diferencia media estimada de 2,61mUI/L (IC95%: 0,09-5,14;  $p=0,04$ ). Ambos subgrupos conservan diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes que recibieron SHT.

En el subanálisis de los pacientes que recibieron SHT, no se encontraron diferencias a lo largo del tiempo entre pacientes con medicación en infusión continua vs bolo (subgrupos A y B vs C y D, respectivamente), ni entre pacientes con dosis de 8  $\mu\text{g/kg/día}$  vs 16  $\mu\text{g/kg/día}$  (subgrupos A y C vs B y D, respectivamente).

### 2.3.2. Niveles séricos de $T_4$ total

Estudiando los niveles de  $T_4$  total por grupos de intervención (**Tabla 22 y Fig. 24**), observamos una elevación de  $T_4$  total al tercer día de vida (M2) en los pacientes que recibieron SHT, que difirió de su nivel basal ( $p<0,01$ ) y del correspondiente valor hormonal en M2 de los pacientes sin SHT ( $p<0,0001$ ). Posteriormente los valores de  $T_4$  total para los pacientes con SHT descendieron para mantenerse dentro del rango basal hasta el final del estudio.

En los pacientes que no recibieron SHT observamos un comportamiento inverso. Así, partiendo de niveles basales comparables (M0), hubo un incremento posterior, significativo a partir del día 42 (M6) ( $p<0,01$ ). Las diferencias observadas por grupos de intervención en M6 (día 42) fueron igualmente significativas ( $p=0,02$ ).

No observamos diferencias en los niveles séricos de  $T_4$  total en el subanálisis de pacientes que no recibieron SHT (subgrupos E, F, G y H) ni en el de los pacientes que recibieron SHT (subgrupos A y B vs C y D; subgrupos A y C vs B y D).

### 2.3.3. Niveles séricos de $T_4$ libre

Considerando los diferentes grupos de intervención (**Tabla 23 y Fig. 25**) observamos que el incremento del nivel sérico de  $T_4$  libre en los momentos de estudio M2 y M3 se produce en los pacientes que recibieron SHT (diferencia respecto a M0,  $p<0,0001$ ; diferencia respecto a los pacientes sin SHT en M2 y M3,  $p<0,0001$ ). Los

pacientes sin SHT mostraron una discreta elevación del nivel sérico de T<sub>4</sub> libre en el momento de estudio M6 ( $p=0,01$ ) respecto a M0, que no resultó significativa.

En el subanálisis entre los pacientes que no recibieron SHT, observamos que los pacientes que recibieron suplemento oral de yodo en ambas cohortes (grupo F y G) mostraron un nivel de T<sub>4</sub> libre en M6 (42 días de vida) significativamente mayor que el resto de pacientes sin SHT [(grupos E y H) [diferencia media estimada 1,59 ng/dL (IC95%: 0,17-3,00;  $p=0,03$ )]. Así mismo, fueron significativamente superiores que los mostrados por los pacientes con SHT (subgrupos A, B, C y D) en dicho momento de estudio [diferencia media estimada de 1,57 ng/dL (IC95%: 0,23-2,92;  $p=0,02$ )]. Dicho efecto no se observaba al estudiar conjuntamente a los pacientes que no recibieron SHT.

Cuando realizamos un subanálisis de los niveles hormonales entre pacientes con SHT según el modo de administración se detectan en M2 y M3 valores significativamente superiores entre los pacientes con administración continua (subgrupo A y B) vs bolo (subgrupo C y D) con una diferencia media de +2,26ng/dL (IC95%: 1,10-3,4;  $p<0,001$ ) y +1,34ng/dL (IC95%: 0,14-2,53;  $p=0,03$ ), respectivamente. Al subanalizar los pacientes con SHT según la dosis administrada también se detectaron diferencias, con valores significativamente inferiores en M2 y M3 para los pacientes con dosis de 8 µg/kg/día (subgrupos A y C) vs los de 16 µg/kg/día (subgrupos B y D), con una diferencia media de -1,62ng/dL [IC95%: (-2,72)-(-0,51);  $p=0,004$  y -3,85ng/dL [IC95%: (-4,96)-(-2,72);  $p<0,0001$ ] respectivamente.

#### 2.3.4. Niveles séricos de T<sub>3</sub>

La evolución de los niveles de T<sub>3</sub> en los diferentes momentos de estudio se muestra en **Tabla 24 y Fig. 26**. Al igual que ocurrió en el caso de los niveles séricos de T<sub>4</sub> libre, los pacientes que recibieron SHT presentaron un incremento en el nivel sérico de T<sub>3</sub>, observándose diferencias intragrupo (respecto a M0) e intergrupo (pacientes con SHT vs pacientes sin SHT) ( $p<0,01$ ). En las fases posteriores del estudio los pacientes sin SHT mostraron una elevación del nivel sérico de T<sub>3</sub> a partir del día 21 (M5) con significación estadística intragrupo (respecto a M0,  $p\leq 0,01$ ) e intergrupo (respecto a pacientes con SHT en M5,  $p<0,0001$ ).

No observamos diferencias destacables en cuanto al comportamiento de los niveles séricos de  $T_3$  entre los diferentes grupos de pacientes que no recibieron SHT (subgrupos E y F, cohorte 1; grupos G y H, cohorte 2) ni en el de los pacientes que recibieron SHT (subgrupos A y B vs C y D; subgrupos A y C vs B y D).



FIGURA 23. Evolución en el tiempo de los niveles plasmáticos de TSH según intervención. Valor medio estimado e intervalo de confianza al 95% (IC95%).

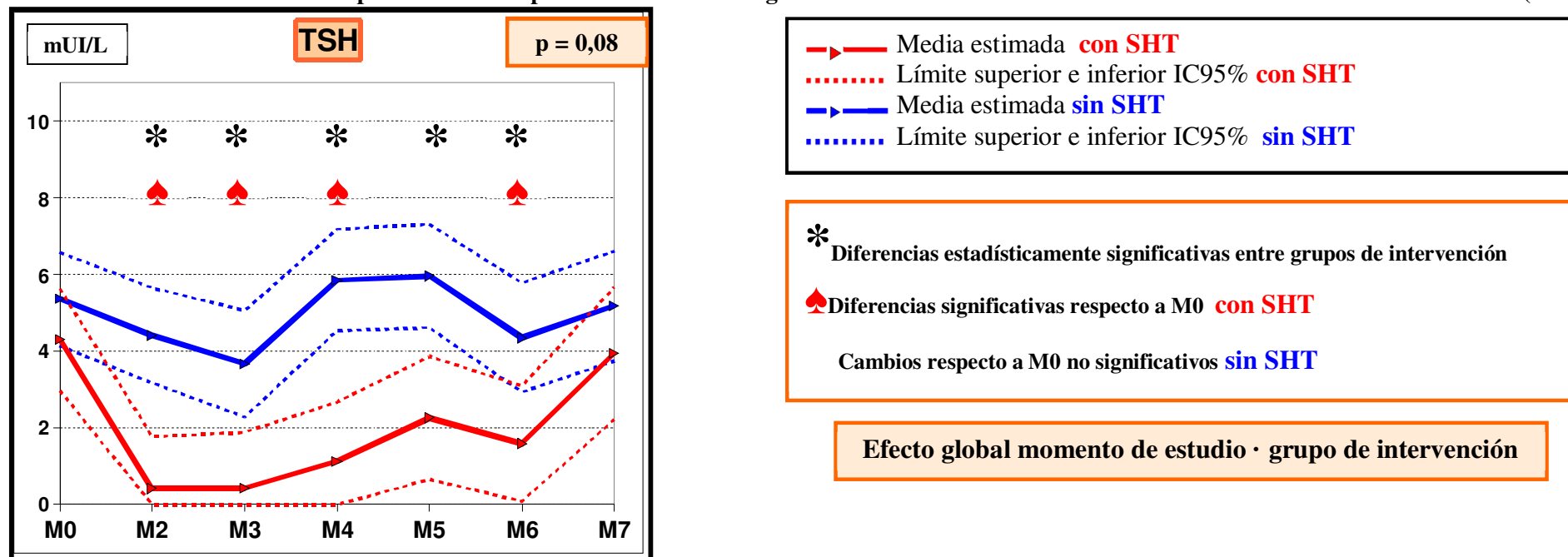
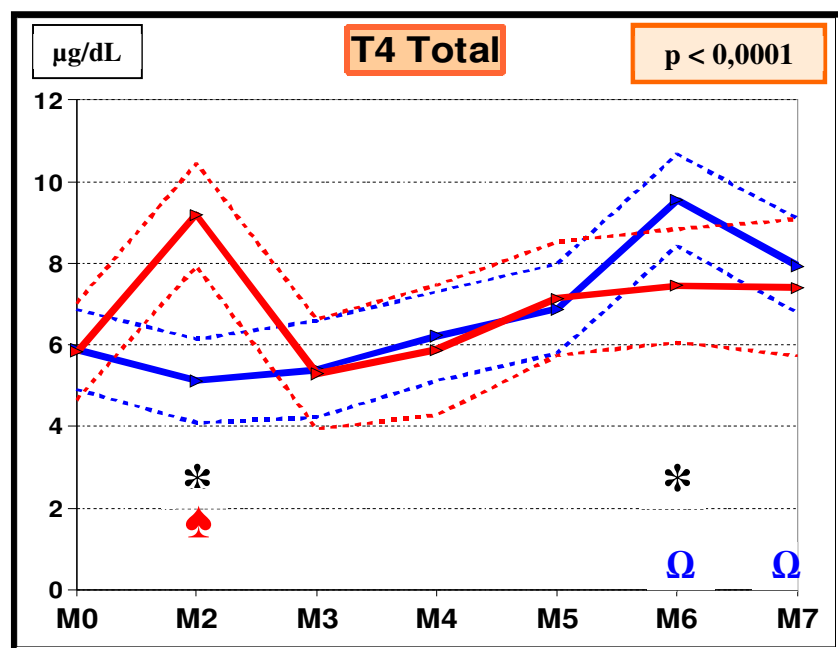


TABLA 21. Cambio medio estimado e IC95% de los niveles plasmáticos de TSH en los diferentes momentos de estudio respecto al basal (M0) según intervención. Diferencia media estimada e IC95% entre grupos de intervención para cada momento de estudio.

TSH	Análisis intragrupo de intervención								Análisis intergrupos		
	Pacientes con SHT				Pacientes sin SHT				Diferencia a media	IC 95%	p *
	Media	Cambio	IC 95%	p ♠	Media	Cambio	IC 95%	p			
M0	4,31				5,37				-1,06	(-2,86;0,74)	0,25
M2	0,42	-3,89	(-5,78;-2,00)	<0,0001	4,42	-0,95	(-2,69;0,79)	0,28	-3,40	(-5,84;-2,16)	<0,0001
M3	0,43	-3,88	(-5,85;-1,91)	<0,01	3,68	-1,69	(-3,53;0,15)	0,07	-3,25	(-5,27;-1,23)	<0,01
M4	1,13	-3,18	(-5,22;-1,15)	<0,01	5,86	0,49	(-1,30;2,28)	0,59	-4,73	(-6,78;-2,69)	<0,0001
M5	2,27	-2,05	(-4,12;0,03)	0,05	5,97	0,60	(-2,88;0,86)	0,52	-3,70	(-5,81;-1,60)	<0,01
M6	1,60	-2,72	(-4,72;-0,71)	<0,01	4,36	-1,01	(-2,06;1,69)	0,29	-2,77	(-4,85;-0,69)	<0,01
M7	3,96	-0,36	(-2,53;1,81)	0,74	5,19	-0,18	(-2,86;0,74)	0,85	-1,23	(-3,48;1,02)	0,28

Valores expresados en mUI/L

FIGURA 24. Evolución en el tiempo de los niveles plasmáticos de T<sub>4</sub> total según intervención. Valor medio estimado e intervalo de confianza al 95% (IC95%)

—▶ Media estimada **con SHT**  
 ..... Límite superior e inferior IC95% **con SHT**  
 —▶ Media estimada **sin SHT**  
 ..... Límite superior e inferior IC95% **sin SHT**

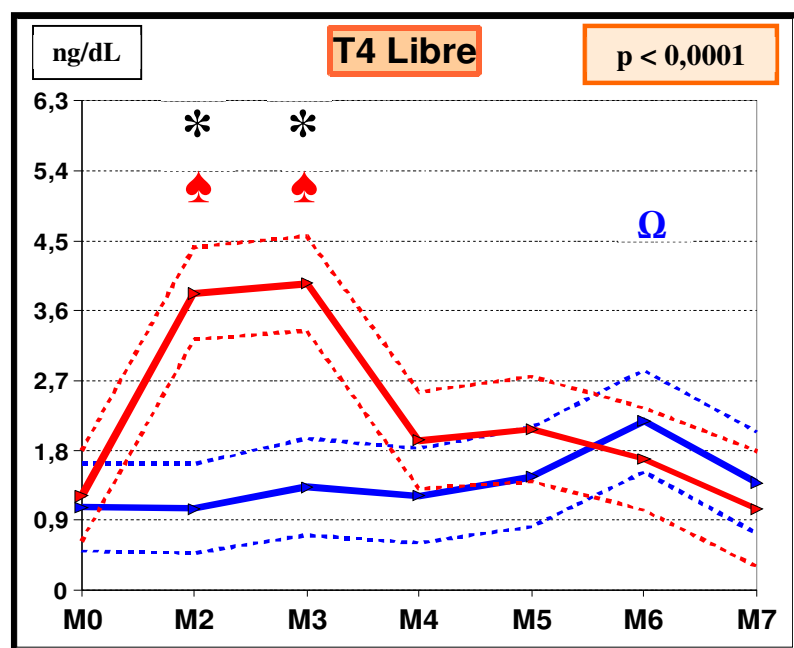
\* Diferencias estadísticamente significativas entre grupos de intervención  
 ♠ Diferencias estadísticamente significativas respecto a M0 **con SHT**  
 Ω Diferencias estadísticamente significativas respecto a M0 **sin SHT**

Efecto global momento de estudio · grupo de intervención

TABLA 22. Cambio medio estimado e IC95% de los niveles plasmáticos de T<sub>4</sub> total en los diferentes momentos de estudio respecto al basal (M0) según intervención. Diferencia media estimada e IC95% entre grupos de intervención para cada momento de estudio.

T4 Total	Análisis intragrupo de intervención								Análisis intergrupos		
	Pacientes con SHT				Pacientes sin SHT				Diferencia media	IC 95%	p *
	Media	Cambio	IC 95%	p ♠	Media	Cambio	IC 95%	p Ω			
M0	5,83				5,89				-0,06	(-1,59;1,48)	0,94
M2	9,19	3,35	(1,62;5,08)	<0,01	5,12	-0,77	(1,62;5,08)	0,28	4,07	(2,45;5,69)	<0,0001
M3	5,29	-0,54	(-2,34;1,24)	0,55	5,40	-0,49	(-2,34;1,24)	0,53	-0,11	(-1,91;1,67)	0,90
M4	5,88	0,04	(-1,95;2,03)	0,97	6,22	0,32	(-1,95;2,03)	0,66	-0,34	(-2,28;1,60)	0,73
M5	7,14	1,30	(-0,53;3,13)	0,16	6,88	0,99	(-0,53;3,13)	0,18	0,25	(-1,52;2,03)	0,78
M6	7,45	1,61	(-0,21;3,44)	0,08	9,55	3,66	(-0,21;3,44)	<0,0001	-2,10	(-3,89;-0,31)	0,02
M7	7,40	1,57	(-0,48;3,62)	0,13	7,94	2,05	(-0,48;3,62)	<0,01	-0,54	(-2,57;1,49)	0,60

Valores expresados en µg/dL

FIGURA 25. Evolución en el tiempo de los niveles plasmáticos de T<sub>4</sub> libre según intervención. Valor medio estimado e intervalo de confianza al 95% (IC95%)

— Media estimada **con SHT**  
 ..... Límite superior e inferior IC95% **con SHT**  
 — Media estimada **sin SHT**  
 ..... Límite superior e inferior IC95% **sin SHT**

\* Diferencias estadísticamente significativas entre grupos de intervención  
 ♠ Diferencias estadísticamente significativas respecto a M0 **con SHT**  
 Ω Diferencias estadísticamente significativas respecto a M0 **sin SHT**

Efecto global momento de estudio · grupo de

TABLA 23. Cambio medio estimado e IC95% de los niveles plasmáticos de T<sub>4</sub> libre en los diferentes momentos de estudio respecto al basal (M0) según grupo de intervención. Diferencia media estimada e IC95% entre grupos de intervención para cada momento de estudio.

T4 Libre	Análisis intragrupo de intervención								Análisis intergrupos		
	Pacientes con SHT				Pacientes sin SHT				Diferencia media	IC 95%	p *
	Media	Cambio	IC 95%	p ♠	Media	Cambio	IC 95%	p Ω			
M0	1,21				1,06				0,14	(-0,66;0,95)	0,73
M2	3,82	2,61	(1,78;3,45)	<0,0001	1,05	-0,01	(-0,82;0,78)	0,97	2,77	(1,95;3,60)	<0,0001
M3	3,95	2,74	(1,90;3,58)	<0,0001	1,33	0,27	(-0,57;1,10)	0,53	2,62	(1,75;3,49)	<0,0001
M4	1,93	0,72	(-0,14;1,57)	0,1	1,21	0,15	(-0,68;0,97)	0,72	0,71	(-0,16;1,59)	0,11
M5	2,07	0,86	(-0,03;1,76)	0,06	1,46	0,40	(-0,46;1,24)	0,37	0,61	(-0,32;1,55)	0,19
M6	1,69	0,48	(-0,40;1,36)	0,29	2,18	1,12	(0,25;1,97)	0,01	-0,49	(-1,42;0,44)	0,30
M7	1,04	-0,17	(-1,11;0,78)	0,73	1,38	0,32	(-0,66;0,95)	0,47	-0,34	(-1,33;0,65)	0,50

Valores expresados en ng/dL

FIGURA 26. Evolución en el tiempo de los niveles plasmáticos de T<sub>3</sub> según grupo de intervención. Valor medio estimado e intervalo de confianza al 95% (IC95%)

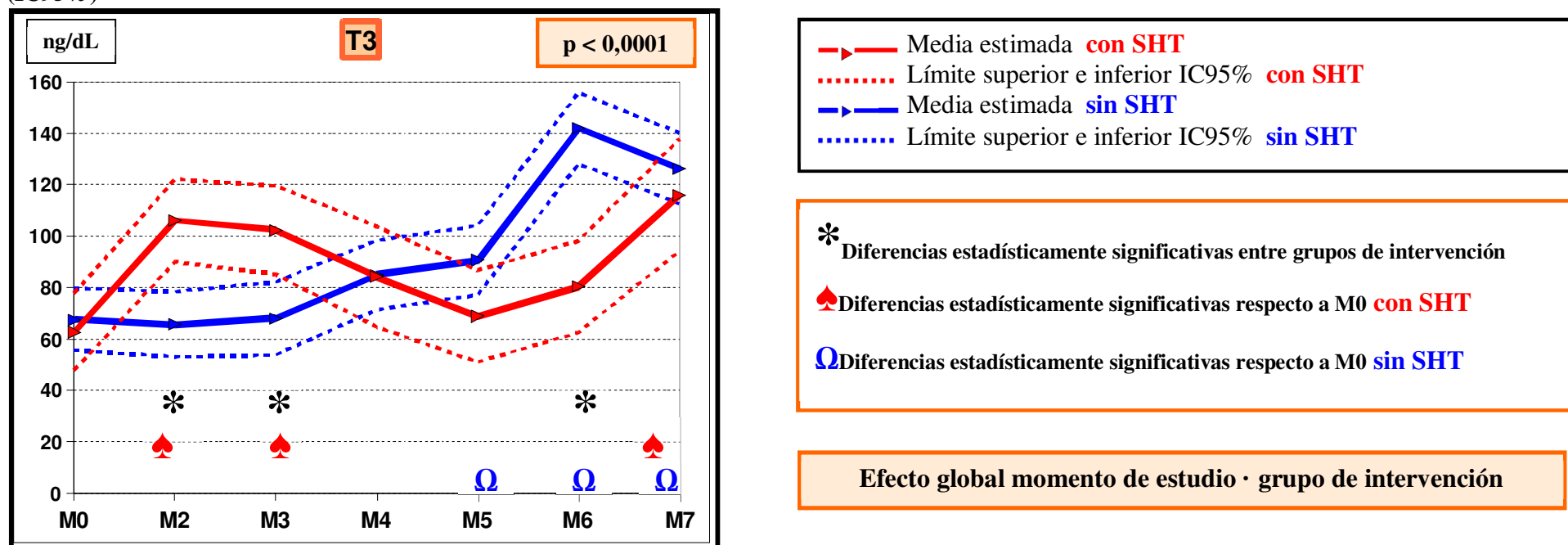


TABLA 24. Cambio medio estimado e IC95% de los niveles plasmáticos de T<sub>3</sub> en los diferentes momentos de estudio respecto al basal (M0) según grupo de intervención. Diferencia media estimada e IC95% entre grupos de intervención para cada momento de estudio.

T <sub>3</sub>	Análisis intragrupo de intervención								Análisis intergrupos		
	Pacientes con SHT				Pacientes sin SHT				Diferencia media	IC 95%	p *
	Media	Cambio	IC 95%	p ♠	Media	Cambio	IC 95%	p Ω			
M0	62,74				67,56				-4,82	(-24,17;14,52)	0,62
M2	106,05	43,31	(21,46;65,18)	<0,01	65,75	-1,81	(-19,28;15,64)	0,84	40,3	(19,84;60,75)	<0,01
M3	102,31	39,57	(16,84;62,31)	<0,01	68,04	0,47	(-18,15;19,11)	0,95	34,26	(11,85;56,69)	<0,01
M4	84,14	21,40	(-3,22;46,02)	0,09	84,87	17,31	(-0,79;35,41)	0,06	-0,73	(-24,46;22,99)	0,95
M5	68,83	6,09	(-17,21;29,39)	0,61	90,57	23,00	(4,90;41,10)	0,01	-21,74	(-44,08;0,60)	0,06
M6	80,35	17,62	(-5,67;40,91)	0,13	141,96	74,40	(56,05;92,75)	<0,0001	-61,61	(-84,15;-39,06)	<0,0001
M7	116,01	53,28	(26,80;79,75)	<0,0001	126,31	58,75	(40,40;77,10)	<0,0001	-10,30	(-36,13;15,54)	0,43

Valores expresados en ng/dL

## 2.4. Estado hormonal tiroideo de la población de estudio en relación a valores de referencia

Hemos clasificado los resultados de los niveles hormonales de nuestra población de estudio según valores de referencia teóricos previamente publicados<sup>102</sup>. Los datos se muestran en **Tabla 25**.

**TABLA 25. Porcentaje de pacientes con valores de hormonas tiroideas por debajo del nivel ideal<sup>102</sup> en función de la administración o no de SHT.**

Hormona	Periodo de tiempo	Pacientes con SHT n= 24	Pacientes sin SHT n= 31	p
<b>TSH</b> <b>≤ 0,4 mUI/L</b>	M2-M4	92 %	11 %	<0,001*
	M5-M7	40 %	7 %	0,009*
<b>T<sub>4</sub> total</b> <b>&lt; 6 µg/dL</b>	M2-M4	79 %	89 %	0,45
	M5-M7	40 %	38 %	1
<b>T<sub>4</sub> libre</b> <b>&lt; 1,5 ng/dL</b>	M2-M4	42 %	100 %	<0,001*
	M5-M7	85 %	86 %	1
<b>T<sub>3</sub></b> <b>&lt; 52 ng/dL</b>	M2-M4	12 %	78 %	<0,001*
	M5-M7	30 %	24 %	0,65

\* Diferencia estadísticamente significativa entre grupos de intervención.

## 3. Estudio de las dimensiones cardiacas

### 3.1. Registro de estudios ecocardiográficos

Según protocolo, el número teórico de ecocardiografías para los 55 pacientes de la muestra es de 385, habiéndose realizado 274 (71,2%). La no obtención de datos ecocardiográficos fue consecuencia de fallecimiento, alta domiciliaria o traslado hospitalario en 34 casos (8,8%); en los otros 77 casos (20%), la prueba no se llevó a cabo por inestabilidad clínica del paciente, dificultades técnicas o no disponibilidad de equipo/investigador. Estos hechos representaron el 43,7% (101/231) de los registros ecocardiográficos en la cohorte 1 y al 6,5% de la cohorte 2 (10/154). Su distribución por momentos de estudio y cohorte se detalla en **Tabla 26**.

En las 274 ecocardiografías realizadas, se pudo efectuar estudio funcional en el 100%, referido fundamentalmente a determinación de FVCS. Además, en 271 casos (98,9% de la muestra) se tomaron medidas de las dimensiones cardiacas. En el 2,1% restante no se obtuvo una ventana ecográfica adecuada para su análisis.

La edad media de realización de la primera ecocardiografía es de 17,1 horas (DE 6,6), sin diferencias entre cohortes.

**TABLA 26. Casuística de los estudios la ecocardiográficos.**

Momento de estudio	Cohorte 1 n=33	Cohorte 2 n=22	TOTAL n=55
M0	21	21	42
M2	22	22	44
M3	17	20	37
M4	19	21	40
M5	19	20	39
M6	20	20	40
M7	12	20	32

### 3.2. Descripción de dimensiones cardiacas al nacimiento

Las medidas del tamaño de las paredes y cavidades ventriculares en el momento inicial del estudio se detallan en **Tabla 27**. Se ha buscado correlación de dichas medidas con la edad gestacional ( $\leq 25$  semanas vs  $\geq 26$  semanas), peso al nacimiento ( $<1000$ g vs  $\geq 1000$ g) y género de los pacientes. Nuestros datos no muestran correlación a excepción del diámetro de la pared posterior ventricular izquierda en telediástole (PPVIt<sub>d</sub>) que es significativamente más grueso en las niñas [1,92 (DE 0,32) mm en mujeres; 1,70 (DE 0,37) mm en varones;  $p=0,03$ ]. Tampoco encontramos diferencias en las medidas basales entre cohortes o grupos de intervención (con / sin SHT).

El porcentaje de pacientes con relación SIV/PPVI  $<1,3$  al nacimiento fue del 14,6%. Este porcentaje disminuyó paulatinamente hasta ser del 6,5% en M7,

observándose una distribución homogénea entre grupos de intervención (con / sin SHT) para cada momento de estudio.

**TABLA 27. Estudio de las dimensiones cardiacas al nacimiento.**

M0	Cohortes			Grupos de intervención			Global
	Cohorte 1	Cohorte 2	p	Con SHT	Sin SHT	p	
PAVD	1,48 (0,34)	1,58 (0,36)	0,38	1,50 (0,32)	1,54 (0,38)	0,74	<b>1,53</b> (0,35)
DVD	5,48 (1,58)	5,84 (0,95)	0,40	5,48 (1,80)	5,77 (0,91)	0,57	<b>5,66</b> (1,31)
SIVtd	1,98 (0,44)	1,85 (0,32)	0,29	1,99 (0,39)	1,87 (0,38)	0,32	<b>1,92</b> (0,38)
DVIttd	11,66 (1,33)	11,33 (1,36)	0,44	11,61 (1,46)	11,43 (1,27)	0,69	<b>11,50</b> (1,34)
PPVIttd	1,84 (0,34)	1,74 (0,28)	0,33	1,86 (0,35)	1,75 (0,28)	0,25	<b>1,79</b> (0,31)
SIVts	2,62 (0,62)	2,49 (0,33)	0,39	2,57 (0,67)	2,55 (0,37)	0,89	<b>2,56</b> (0,50)
DVIts	8,02 (0,86)	7,51 (1,07)	0,09	8,03 (0,82)	7,60 (1,07)	0,18	<b>7,76</b> (1,00)
Diam AI	7,99 (1,52)	7,44 (1,18)	0,22	7,72 (1,60)	7,73 (1,25)	1	<b>7,73</b> (1,37)
Diam Ao	5,86 (0,56)	5,70 (0,67)	0,41	5,84 (0,54)	5,74 (0,66)	0,63	<b>5,78</b> (0,61)
AI/Ao	1,37 (0,26)	1,32 (0,21)	0,54	1,33 (0,26)	1,36 (0,23)	0,66	<b>1,35</b> (0,24)

Valor medio (DE) en mm. Donde AI/Ao significa relación diámetro auricular izquierdo/diámetro aórtico; Diam AI, diámetro de aurícula izquierda; Diam Ao, diámetro aórtico; DVD, diámetro de ventrículo derecho; DVIttd, diámetro telediastólico de VI; DVIts, diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo; PAVD, pared anterior de ventrículo derecho; PPVIttd, diámetro telediastólico de pared posterior de ventrículo izquierdo; SIVtd, septo interventricular en telediástole; SIVts, septo interventricular en telesístole.

### 3.3. Evolución de las dimensiones cardiacas

En **Tablas 28 y 29** se recogen, respectivamente, los valores de las dimensiones cardiacas en cada momento de estudio y el incremento medio estimado respecto al valor basal correspondiente (M0). Todas las estructuras cardiacas crecieron a lo largo del periodo de estudio de manera significativa. En los modelos mixtos de regresión lineal exploramos el potencial efecto de la presencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo o el uso de fármacos inotrópicos o vasopresores en

dicha evolución. Los pacientes con conducto arterioso hemodinámicamente significativo presentaron globalmente mayor DVItd [0,78mm (IC95%: 0,05-1,5;  $p=0,0002$ )], mayor diámetro de AI [0,80mm (IC95%: 0,22-1,38;  $p=0,007$ )], y mayor razón AI/Ao [0,16 (IC95%: 0,09-0,24);  $p<0,0001$ ]. No observamos diferencias relacionadas con el uso de inotrópicos/ vasopresores.

Cuando analizamos la evolución de la estructura cardiaca entre cohortes, objetivamos que la cohorte 1 tuvo valores globalmente superiores para el DVItd [+1,07mm (IC95%: 0,55-1,59;  $p<0,0001$ )], DVIIts [+0,54mm (IC95% 0,18-0,89;  $p=0,002$ )] y diámetro de AI [+0,70mm (IC95%:0,48-0,91;  $p=0,003$ )], e inferiores para el diámetro de SIVtd [-0,14mm (IC95%: -0,26 a -0,02;  $p=0,02$ )] respecto a la cohorte 2.

Al comparar por grupos de intervención, se encontraron diferencias similares en cuanto a DVItd, DVIIts y diámetro de AI, con valores superiores en los pacientes con SHT (**Fig. 27**).



TABLA 28. Medidas de dimensiones cardiacas para cada momento de estudio.

Momento de estudio	Estructura cardiaca									
	PAVD	DVD	SIVtd	DVItd	PPVIt	SIVts	DVIts	Diam AI	Diam Ao	AI/Ao
M0	1,52 (1,40-1,64)	5,64 (5,18-6,09)	1,92 (1,75-2,08)	11,22 (10,53-11,92)	1,77 (1,62-1,91)	2,54 (2,34-2,74)	7,71 (7,25-8,17)	7,37 (6,83-7,91)	5,75 (5,46-6,05)	1,28 (1,21-1,36)
M2	1,43 (1,30-1,55)	5,67 (5,19-6,14)	2,00 (1,83-2,16)	11,65 (10,95-12,36)	1,84 (1,70-1,99)	2,68 (2,47-2,88)	7,72 (7,25-8,19)	8,07 (7,53-8,62)	5,96 (5,66-6,25)	1,37 (1,29-1,44)
M3	1,52 (1,37-1,67)	6,02 (5,45-6,59)	2,19 (1,99-2,40)	11,23 (10,37-12,10)	2,00 (1,82-2,18)	2,96 (2,71-3,21)	7,12 (6,55-7,70)	7,83 (7,13-8,52)	6,17 (5,78-6,55)	1,29 (1,20-1,38)
M4	1,41 (1,26-1,55)	6,06 (5,55-6,58)	2,06 (1,87-2,24)	11,76 (10,97-12,55)	2,02 (1,86-2,19)	2,86 (2,64-3,09)	7,32 (6,80-7,85)	8,82 (8,09-9,55)	6,27 (5,87-6,67)	1,44 (1,34-1,54)
M5	1,57 (1,43-1,72)	5,85 (5,31-6,38)	2,40 (2,20-2,59)	12,99 (12,18-13,81)	2,29 (2,12-2,46)	3,21 (2,97-3,44)	7,95 (7,41-8,50)	8,96 (8,23-9,70)	7,14 (6,74-7,54)	1,30 (1,21-1,40)
M6	1,44 (1,29-1,59)	6,72 (6,15-7,28)	2,19 (1,99-2,40)	13,07 (12,19-13,95)	2,36 (2,18-2,54)	3,12 (2,87-3,38)	8,13 (7,55-8,71)	9,55 (8,78-10,33)	7,20 (6,78-7,62)	1,37 (1,27-1,47)
M7	1,75 (1,56-1,93)	7,38 (6,75-8,01)	2,47 (2,24-2,71)	14,09 (13,09-15,10)	2,53 (2,32-2,73)	3,48 (3,19-3,77)	9,00 (8,34-9,67)	10,52 (9,66-11,37)	7,77 (7,30-8,23)	1,44 (1,32-1,55)

Valor medio estimado (IC 95%) en mm. Donde AI/Ao significa relación diámetro auricular izquierdo/diámetro aórtico; Diam AI, diámetro de aurícula izquierda; Diam Ao, diámetro aórtico; DVD, diámetro de ventrículo derecho; DVItd, diámetro telediastólico de VI; DVIts, diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo; PAVD, pared anterior de ventrículo derecho; PPVIt, diámetro telediastólico de pared posterior de ventrículo izquierdo; SIVtd, septo interventricular en telediástole; SIVts, septo interventricular en telesístole.

TABLA 29. Incremento de las dimensiones cardiacas para cada momento de estudio respecto al valor basal.

Momento de estudio	Estructura cardiaca									
	PAVD	DVD	SIVtd	DVItd	PPVIt	SIVts	DVIts	Diam AI	Diam Ao	AI/Ao
M0 a M2	-5,9% (-17,1;-4,6)	0,5% (-10,4;11,5)	4,1% (-7,3; 15,6)	3,8% (-4,5;12,1)	4,5% (-6,2;15,2)	5,5% (-5,1;16,1)	0,1% (-7,9;8,0)	9,5%* (0,0;19,3)	3,5% (-3,1;10,3)	6,3% (-0,8;13,3)
M0 a M3	0,0% (-12,5;12,5)	6,7% (-5,9;19,5)	14,6%* (1,0;27,6)	0,1% (-9,6;9,9)	13,0%* (0,6;26,0)	16,5%* (4,3;29,1)	-7,7% (-17,0;1,8)	6,2% (-5,6;17,9)	7,1% (-1,0;15,5)	0,8% (-7,8;9,4)
M0 a M4	-7,2% (-19,1;4,6)	7,6% (-4,3;19,4)	7,3% (-4,7;20,3)	4,7% (-4,5;14,0)	14,7%* (2,8;26,6)	13,0%* (1,2;24,8)	-5,1% (-14,0;3,9)	19,5%* (7,7;31,5)	9,0%* (0,7;17,4)	12,5%* (2,3-21,1)
M0 a M5	3,3% (-9,2;15,8)	3,73% (-8,9;16,3)	25,0%* (12,0;38,0)	15,8%* (6,1;25,4)	29,4%** (16,9;41,8)	26,4%** (14,2;38,6)	3,1% (-6,2;12,5)	21,6%** (9,2;34,1)	24,0%** (15,5;32,9)	1,6% (-7,8;10,9)
M0 a M6	-5,3% (-18,4;7,9)	19,2%* (6,0; 32,3)	14,1%* (0,5;28,1)	16,4%* (6,2;26,6)	33,3%** (20,3;46,3)	22,8%* (10,2;35,8)	5,4% (-4,4;15,2)	29,6%** (16,7;42,5)	25,0%** (16,2;34,3)	6,3% (-3,1;15,6)
M0 a M7	14,5%* (0,0;28,9)	30,9%** (16,9;44,9)	29,2%* (13,5;43,7)	25,6%** (14,5;36,6)	42,9%** (28,8;57,1)	37,01%** (23,2;51,2)	16,7%* (6,1;27,2)	42,6%** (28,8;56,4)	35,0%** (25,2;44,7)	11,7%* (1,6;21,9)

Porcentaje medio de cambio estimado (IC 95%). Donde AI/Ao significa relación diámetro auricular izquierdo/diámetro aórtico; Diam AI, diámetro de aurícula izquierda; Diam Ao, diámetro aórtico; DVD, diámetro de ventrículo derecho; DVItd, diámetro telediastólico de VI; DVIts, diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo; PAVD, pared anterior de ventrículo derecho; PPVIt, diámetro telediastólico de pared posterior de ventrículo izquierdo; SIVtd, septo interventricular en telediástole; SIVts, septo interventricular en telesístole. Obsérvese cómo todas las dimensiones cardiacas crecen en el tiempo, siendo para todas significativo el incremento respecto al valor basal en el M7 (día 56)l.

\*p<0,05

\*\*p<0,0001

FIGURA 27. Análisis comparativo de la evolución de las dimensiones cardiacas según grupo de intervención.

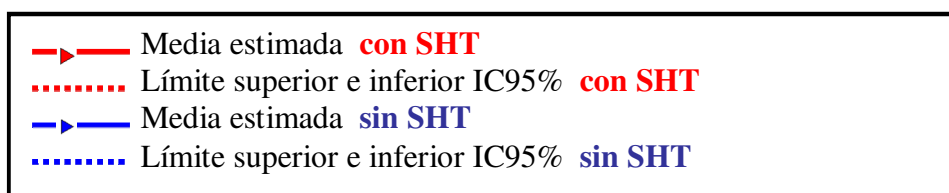


Figura 27A. Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo (DVItD)

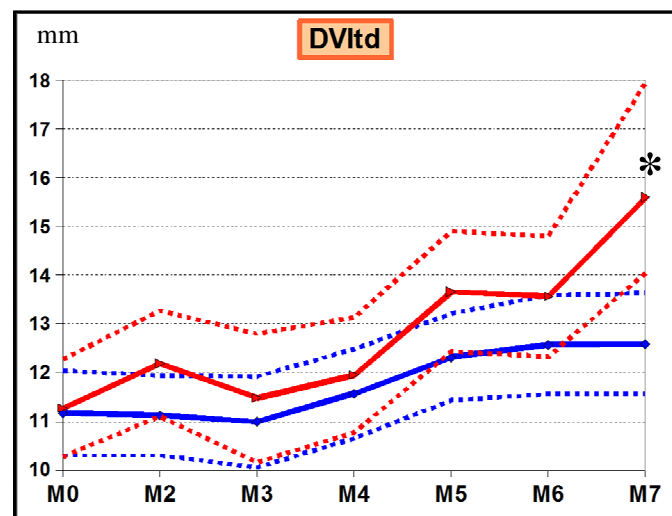


Figura 27A.

Efecto global de la administración de SHT sobre el DVItD [ +1,05mm (IC95% : 0,50-1,60; p=0,0002)]

\* Diferencia de media 3mm (IC95% :1,28-4,7; p=0,0007) en M7 entre grupos de intervención

Figura 27B. Diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo (DVItS)

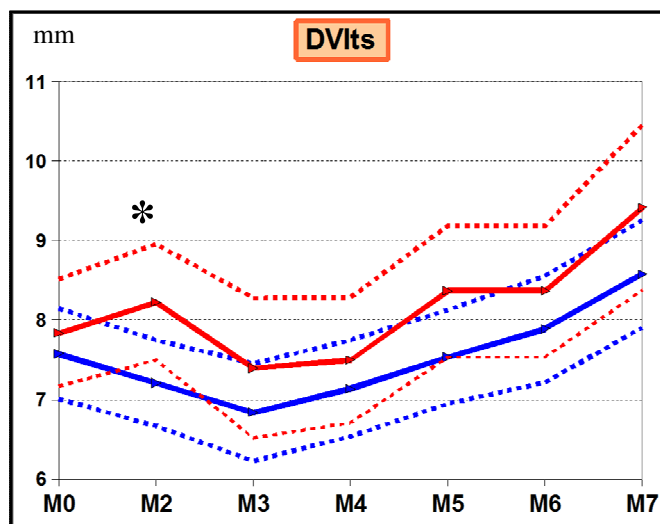


Figura 27B.

Efecto global de la administración de SHT sobre el DVItS [ +0,62mm (IC95% 0,25-0,99; p=0,001)]

\* Diferencia de media 1,02 mm (IC95% =0,14-1,9; p=0,02) en M2 entre grupos de intervención

Figura 27C. Diámetro auricular izquierdo (AI)

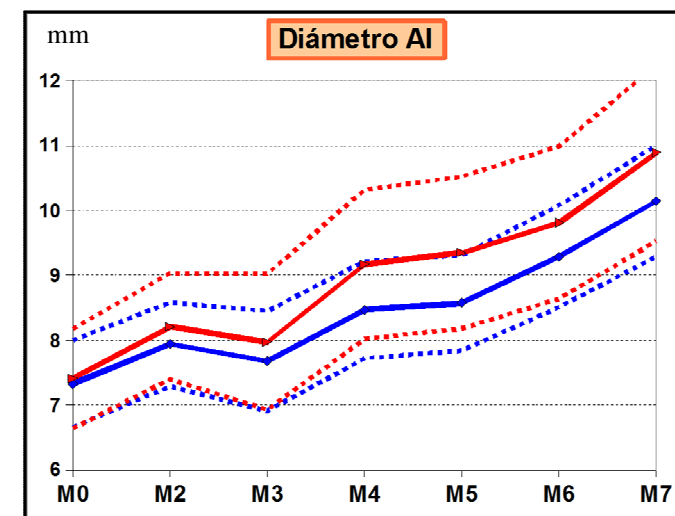


Figura 27C.

Efecto global de la administración de SHT sobre el diámetro de AI [ + 0,48mm (IC95% 0,02-0,95; p=0,04)]

## 4. Estudio de función cardíaca

### 4.1. Registro de estudios ecocardiográficos

Se exponen en **Tabla 26**.

### 4.2. Parámetros hemodinámicos basales (M0)

#### 4.2.1. FC y TAM

Los valores basales de FC y TAM por cohorte y grupo de intervención, reflejados en **Tabla 30**, fueron comparables.

**TABLA 30. Valores basales de frecuencia cardíaca y tensión arterial.**

M0	Cohortes			Grupos de intervención			Global
	Cohorte 1	Cohorte 2	p	Con SHT	Sin SHT	p	
FC (Latidos/min)	148,8 (18,6)	150,1 (26,4)	0,79	147,4 (20,3)	150,73 (15,5)	0,56	149,5 (17,3)
TAM (mmHg)	34,2 (4,7)	33,6 (7,0)	0,52	33,5 (4,6)	34,1 (6,6)	0,88	33,9 (5,9)

Valor medio (DE). Donde FC significa frecuencia cardíaca; SHT, suplemento hormonal tiroideo y TAM, tensión arterial media.

#### 4.2.2. Parámetros ecocardiográficos

##### 4.2.2.1. Parámetros ecocardiográficos I

Los datos descriptivos de los principales parámetros ecocardiográficos se exponen en **Tabla 31**. Los valores basales de función cardíaca en la población de estudio son comparables, tanto si se consideran los pacientes por cohortes como por grupos de intervención. Únicamente destacamos una diferencia media de UST [29 (DE 0,12) mm] y GVI [56,8 (DE 24) ml/kg/min] superior en los pacientes que no recibieron SHT respecto a los que sí lo recibieron. No existieron diferencias en cuanto a la determinación basal de FVCS, si bien puntualmente el diámetro mínimo de VCS fue inferior en la cohorte 2 y en pacientes sin SHT.

TABLA 31. Función cardiaca basal (M0). Parámetros ecocardiográficos I.

M0	Cohortes			Grupos de intervención			Global
	Cohorte 1	Cohorte 2	p	Con SHT	Sin SHT	p	
<b>GVD (ml/kg/min)</b>	<b>264,1</b> (105,2)	<b>303,6</b> (80,5)	0,18	<b>251,6</b> (108,5)	<b>303,7</b> (81,0)	0,07	<b>283,8</b> (94,7)
Diam pulmonar (mm)	5,18 (0,30)	5,27 (0,41)	0,77	5,16 (0,31)	5,26 (0,39)	0,70	5,23 (0,36)
IVT pulmonar (m/s)	0,070 (0,028)	0,076 (0,022)	0,38	0,069 (0,032)	0,075 (0,021)	0,53	0,073 (0,025)
<b>GVI (ml/kg/min)</b>	<b>195,0</b> (71,1)	<b>238,9</b> (83,2)	0,06	<b>181,8</b> (69,6)	<b>238,6</b> (78,8)	0,02*	<b>217,0</b> (79,6)
UST (mm)	4,46 (0,42)	4,72 (0,37)	0,05	4,41 (0,45)	4,70 (0,36)	0,049*	4,59 (0,41)
IVT aórtico (m/s)	0,067 (0,020)	0,073 (0,020)	0,51	0,066 (0,022)	0,072 (0,019)	0,48	0,070 (0,020)
<b>FVCS (ml/kg/min)</b>	<b>90,7</b> (40,3)	<b>89,2</b> (52,0)	0,54	<b>91,81</b> (44,80)	<b>88,82</b> (47,54)	0,59	<b>89,96</b> (46,0)
Diam VCS max (mm)	3,12 (0,58)	3,31 (0,67)	0,59	3,08 (0,64)	3,30 (0,62)	0,42	3,21 (0,63)
Diam VCS min (mm)	1,90 (0,34)	1,57 (0,29)	0,003*	1,91 (0,38)	1,64 (0,30)	0,012*	1,74 (0,35)
IVT VCS (m/s)	0,097 (0,029)	0,097 (0,036)	0,91	0,101 (0,031)	0,095 (0,033)	0,45	0,097 (0,032)
<b>RVHS (mmHg/ml/kg/min)</b>	<b>0,423</b> (0,209)	<b>0,615</b> (0,668)	0,48	<b>0,413</b> (0,227)	<b>0,584</b> (0,605)	0,34	<b>0,521</b> (0,503)
<b>FAC (%)</b>	<b>30,9</b> (8,1)	<b>34,0</b> (5,5)	0,22	<b>30,2</b> (8,3)	<b>33,8</b> (5,8)	0,24	<b>32,5</b> (7,0)
<b>Relación PP/PS (%)</b>	<b>57,2</b> (22,9)	<b>66,7</b> (21,0)	0,30	<b>56,6</b> (24,9)	<b>65,2</b> (20,3)	0,34	<b>62,1</b> (22,2)

Valor medio (DE). Donde Diam significa diámetro; FAC, fracción de acortamiento; FVCS, flujo de vena cava superior; GVD, gasto ventricular derecho; GVI, gasto ventricular izquierdo; IVT, integral velocidad-tiempo; PP, presión pulmonar; PS, presión sistémica; RVHS, resistencia vascular del hemicuerpo superior; UST, unión sinotubular y VCS, vena cava superior.

\*Significación estadística entre cohortes o grupos de intervención

#### 4.2.2.2. Parámetros ecocardiográficos II

En **Tabla 32** se muestran los valores basales de las variables hemodinámicas de interés estimados en función de la presencia de cortocircuitos intra y extracardiacos en el momento basal. Si bien no observamos diferencias entre cohortes, el flujo sistémico

fue superior [diferencia de medias 69,4 (DE 34,0) ml/kg/min] en los pacientes que no recibieron SHT.

**TABLA 32. Función cardíaca por ecocardiografía en el momento basal (M0). Parámetros ecocardiográficos II.**

M0	Cohortes			Grupos de intervención			Global
	Cohorte 1	Cohorte 2	p	Con SHT	Sin SHT	p	
Flujo pulmonar (ml/kg/min)	211,9 (78,6)	245,3 (90,1)	0,19	203,9 (82,7)	243,8 (84,7)	0,14	228,6 (85,2)
Flujo sistémico (ml/kg/min)	247,2 (108,6)	297,3 (77,9)	0,08	229,46 (109,68)	298,56 (78,94)	0,016*	272,2 (96,7)
Qp/Qs	1,44 (0,53)	1,31 (0,24)	0,99	1,48 (0,59)	1,31 (0,24)	0,82	1,38 (0,41)
RVST (mmHg/ml/kg/min)	0,156 (0,065)	0,123 (0,054)	0,11	0,163 (0,064)	0,125 (0,056)	0,05	0,139 (0,061)

Valor medio (DE). Donde Qp/Qs significa relación entre flujo pulmonar y flujo sistémico; RVST, resistencia vascular sistémica total; SHT, suplemento hormonal tiroideo.

\*Significación estadística entre cohortes o grupos de intervención

#### 4.3. Evolución de la función cardíaca

Para el análisis estadístico de la función hemodinámica se tuvieron en cuenta diversos factores relacionados con la situación clínica y analítica de los pacientes, entre ellos el índice de inotrópicos, administración de metil-xantinas, modalidad ventilatoria, el hematocrito o el volumen parenteral de líquidos. Del mismo modo, dado que se hallaron diferencias en el diámetro de la unión sinotubular aórtica entre cohortes, el análisis de los parámetros hemodinámicos afectados fue ajustado para dicho factor (Tabla 33). Igualmente, se tuvo en cuenta el tamaño del foramen oval para la determinación de GVD y flujo pulmonar, y se ajustó el GVI en función de si existía o no conducto arterioso hemodinámicamente significativo. En general, la influencia de estas variables fue escasa, detallándose más adelante para cada parámetro de función hemodinámica. La excepción fue el uso de ventilación mecánica y sus modalidades, cuyo efecto se describe en la Fig. 34. Así, el uso de VAFO mostró el máximo efecto sobre los diferentes parámetros de valoración hemodinámica por ecocardiografía, siendo su efecto negativo sobre GCD, GCI y FVCS y positivo sobre RVHS y Qp/Qs.

Los registros ecográficos que mostraron permeabilidad ductal fueron 115 de los 274 realizados (42%). De ellos, 86 (75%) reflejaron foramen oval permeable con tamaño inferior a 2mm, por lo que se pudieron emplear para la estimación del flujo sistémico y pulmonar real.

**TABLA 33. Estudio comparativo del diámetro de la unión sinotubular según cohorte y grupo de intervención.**

UST (mm)	Cohortes			Grupos de intervención		
	Cohorte 1	Cohorte 2	p	Con SHT	Sin SHT	p
<b>M0</b>	4,46 (0,42)	4,72 (0,37)	0,05	4,41 (0,45)	4,70 (0,36)	0,049*
<b>M2</b>	4,63 (0,30)	4,78 (0,36)	0,05	4,69 (0,32)	4,71 (0,34)	0,60
<b>M3</b>	4,84 (0,37)	5,03 (0,48)	0,24	4,97 (0,33)	4,93 (0,49)	0,59
<b>M4</b>	4,92 (0,60)	5,25 (0,45)	0,03*	5,07 (0,60)	5,11 (0,53)	0,63
<b>M5</b>	5,23 (0,52)	5,45 (0,45)	0,10	5,30 (0,52)	5,37 (0,48)	0,35
<b>M6</b>	5,53 (0,57)	5,92 (0,52)	0,01*	5,70 (0,52)	5,74 (0,62)	0,56
<b>M7</b>	5,79 (0,64)	6,29 (0,56)	0,06	5,95 (0,56)	6,16 (0,66)	0,39

Valor medio (DE). Donde SHT significa suplemento hormonal tiroideo; UST, unión sinotubular.

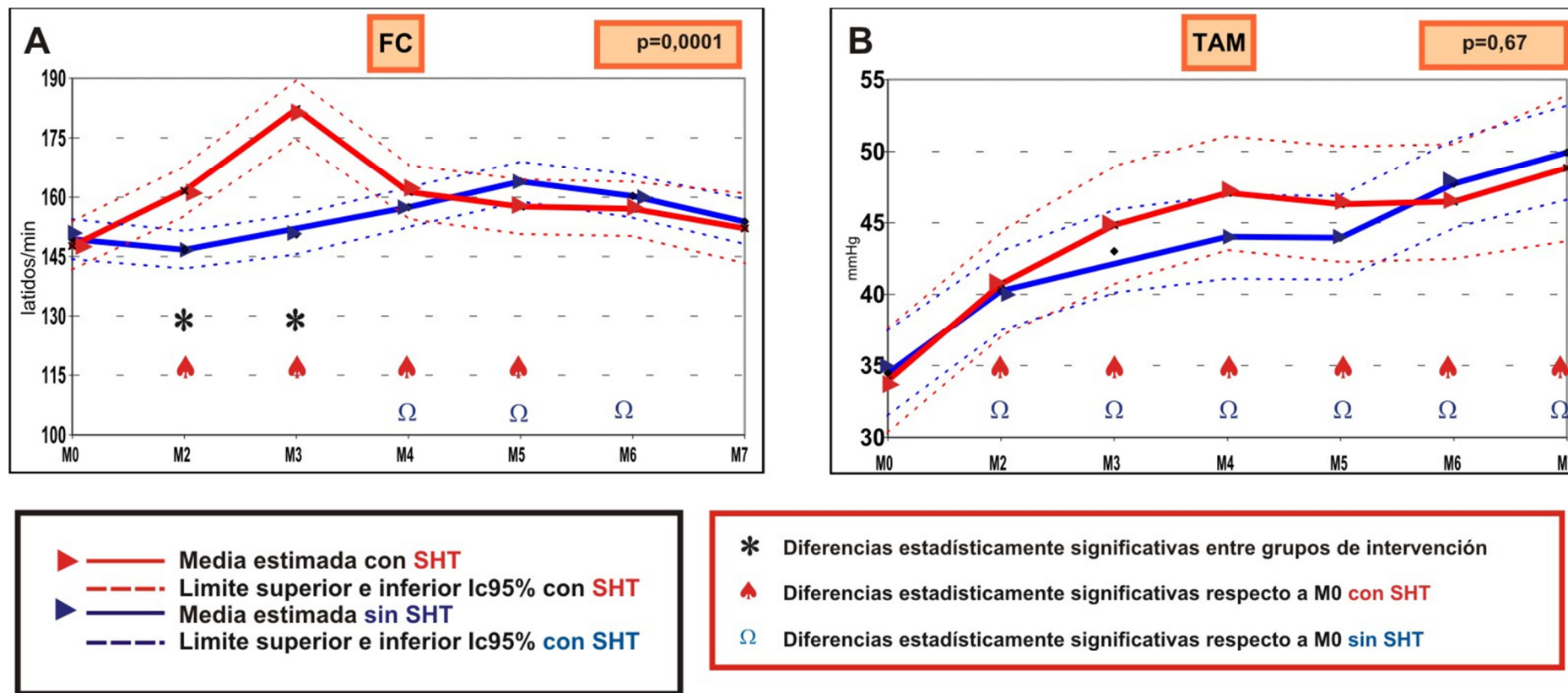
\*Significación estadística entre cohortes o grupo de intervención

#### 4.3.1. Evolución de FC y TAM

La evolución de la FC y TAM comparando entre grupos de intervención se refleja en **Fig. 28**. En los pacientes que recibieron SHT observamos un incremento de la FC durante los primeros 7 días de vida (M2-M3). La diferencia en M3 entre los pacientes con y sin SHT fue de 31,7 latidos/minuto (IC95%: 22,7- 40,6;  $p<0,0001$ ).

La TAM fue aumentando progresivamente a lo largo del periodo de estudio para toda la muestra ( $p<0,0001$ ), sin diferencias significativas entre grupos de intervención.

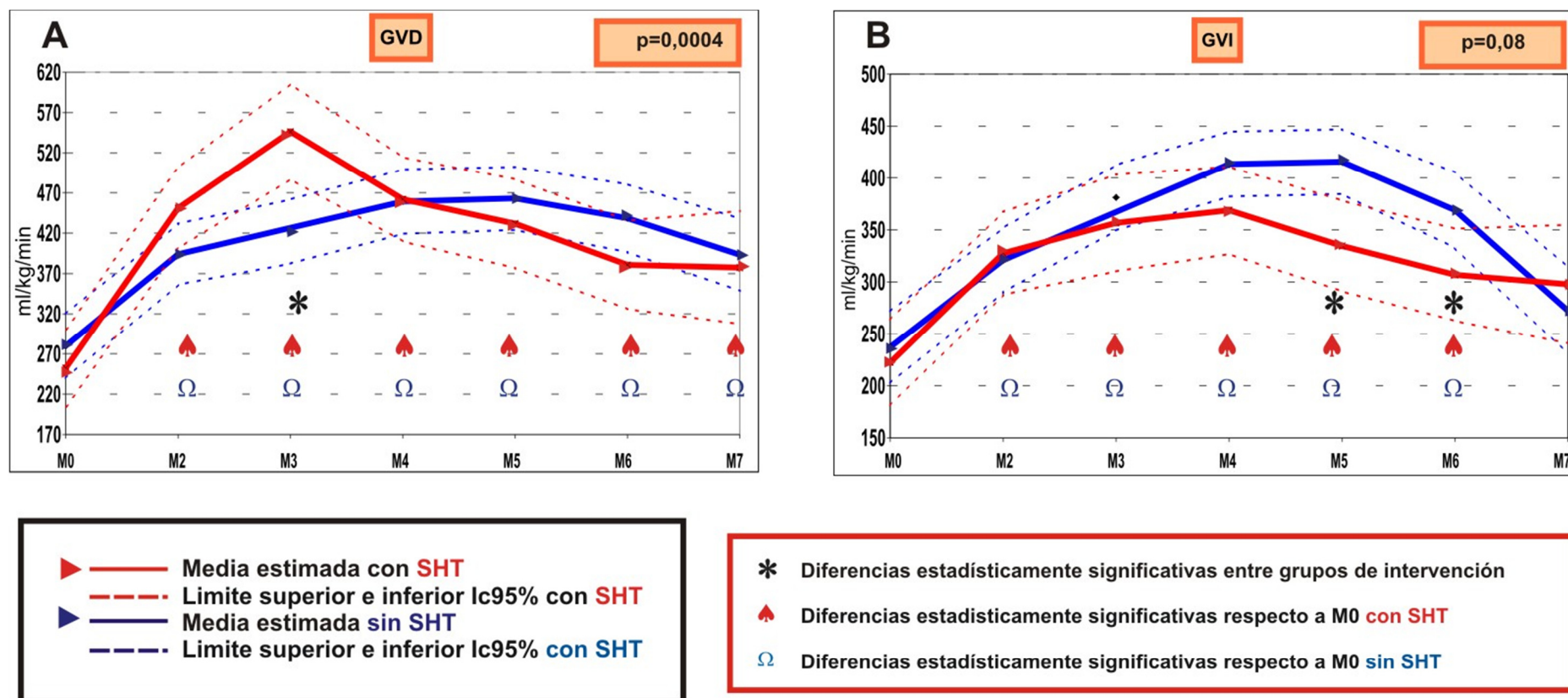
FIGURA 28. Evolución de la frecuencia cardiaca (FC) y tensión arterial media (TAM) entre grupos de intervención.



Efecto global momento de estudio - grupo de intervención

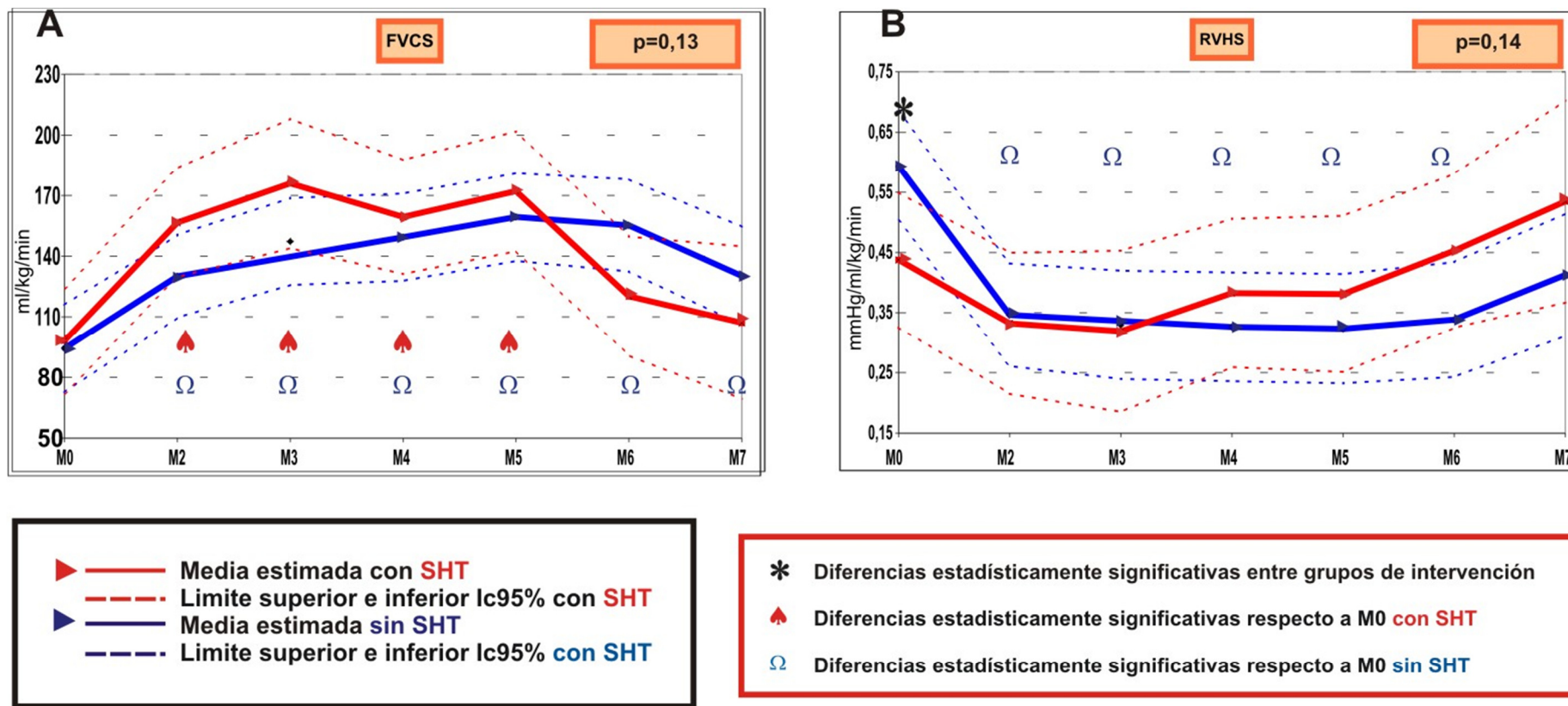


FIGURA 29. Evolución del gasto ventricular derecho (GVD) y del gasto ventricular izquierdo (GVI) entre grupos de intervención.



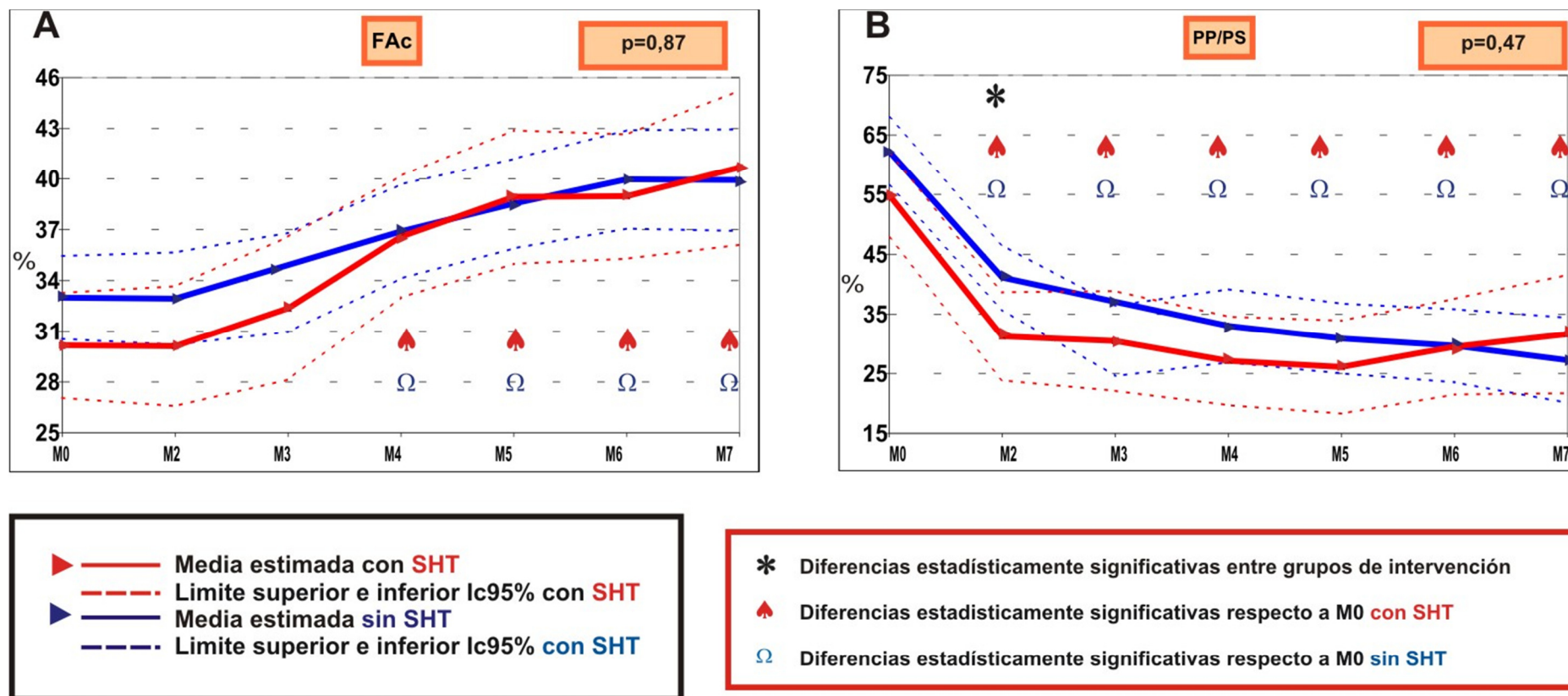
Efecto global momento de estudio - grupo de intervención

**FIGURA 30.** Evolución del flujo de vena cava superior (FVCS) y de la resistencia vascular del hemicuerpo superior (RVHS) entre grupos de intervención.



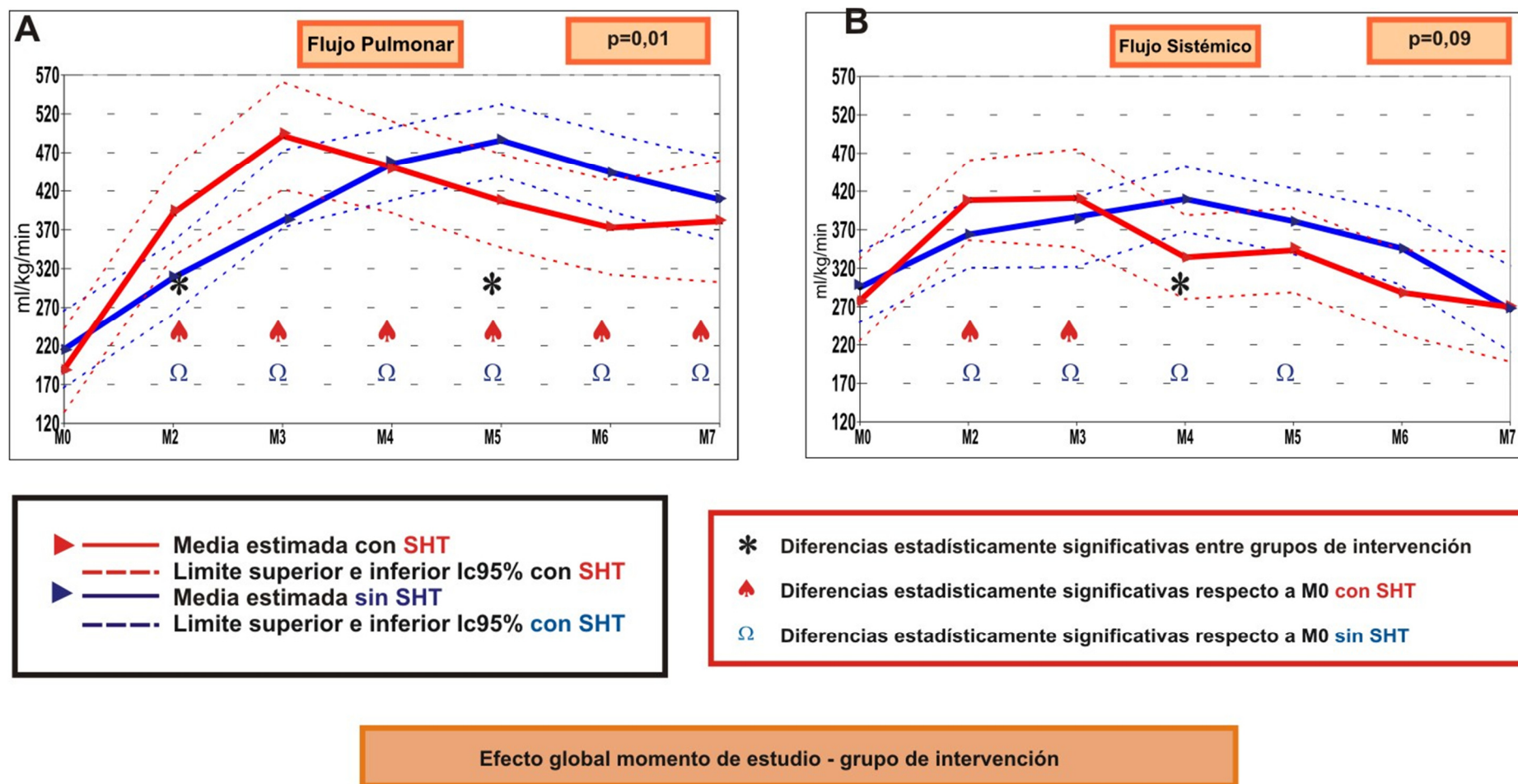
Efecto global momento de estudio - grupo de intervención

**FIGURA 31.** Evolución de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FAc) y de la relación entre presión pulmonar y presión sistémica (PP/PS) entre grupos de intervención.



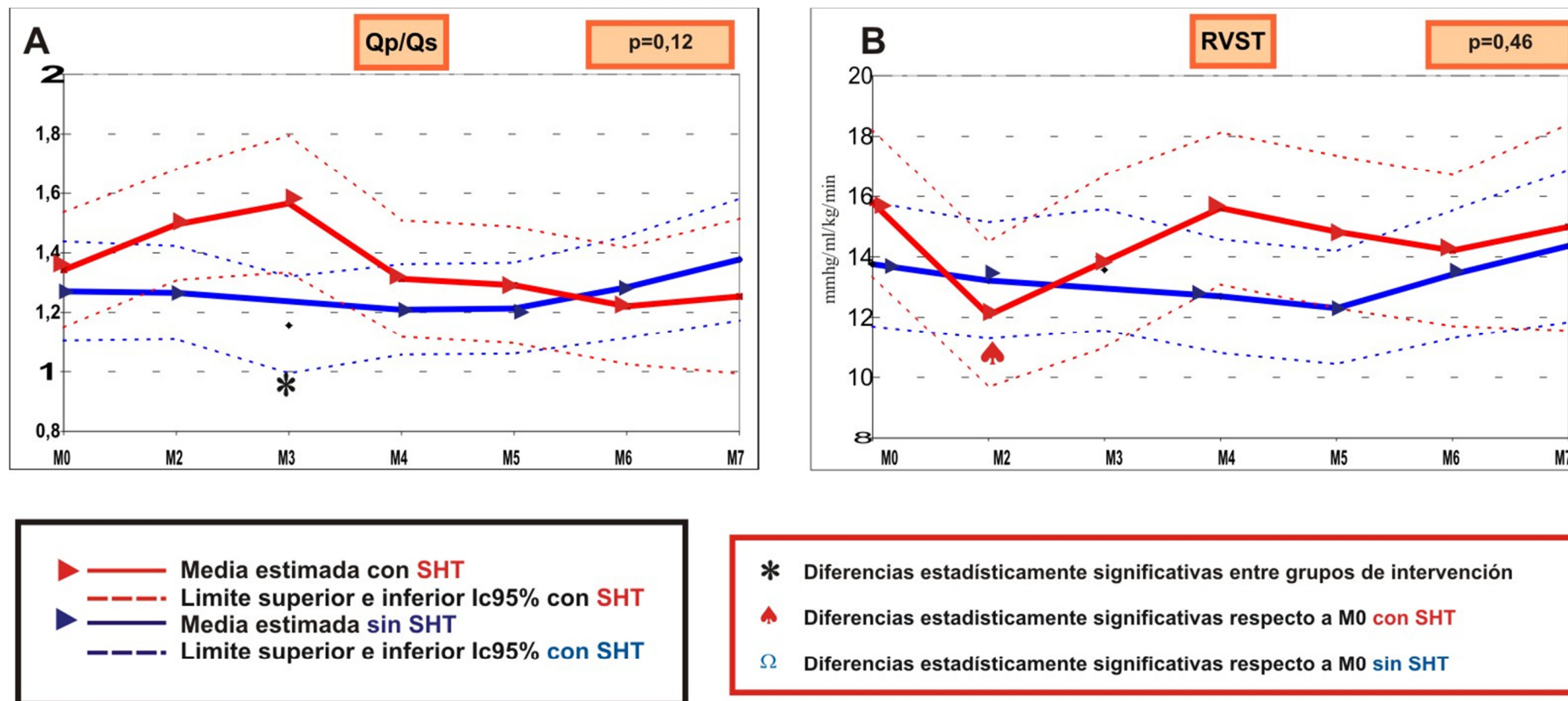
Efecto global momento de estudio - grupo de intervención

FIGURA 32. Evolución del flujo pulmonar y sistémico entre grupos de intervención.





**FIGURA 33.** Evolución de la relación entre el flujo pulmonar y aórtico (Qp/Qs) y de la resistencia vascular sistémica total (RVST) entre grupos de intervención.



Efecto global momento de estudio - grupo de intervención

#### 4.3.2. Evolución de parámetros ecocardiográficos I

- **GVD**

Los valores de GVD fueron superiores al correspondiente valor en M0 en los diferentes momentos de estudio para toda la población. Los pacientes con SHT tuvieron un GVD mayor durante la primera semana de vida (M2-M3), siendo la diferencia respecto a los pacientes sin SHT en M3 de +124,2 ml/kg/min (IC95%: 52,9 – 195,6;  $p=0,0007$ ) (**Fig. 29A**).

- **GVI**

El GVI registró valores estadísticamente superiores al correspondiente en M0 durante los primeros 42 días de vida (M2-M6) para toda la población de estudio (**Fig. 29B**). Sin embargo. Los pacientes con SHT presentaron un GVI significativamente menor en M5 {-81,2 ml/kg/min [IC95%: (-133,4) - (-28,9);  $p=0,002$ ]} y M6 {-62,15 ml/kg/min [IC95%: (-113,7) - (-10,6);  $p=0,02$ ]} con respecto los que no recibieron SHT.

El GVI fue superior [45,6 ml/kg/min (IC95%:19,3-71,8;  $p=0,0007$ )] en presencia de un conducto arterioso hemodinámicamente significativo.

Se registró tan sólo un paciente con GVI y GVD inferior a 100ml/kg/min en M0, representando el 0,02% de los pacientes analizados en dicho momento de estudio, con recuperación posterior en un intervalo de tiempo de 7 horas (M1) y tras haber sido aleatorizado a recibir SHT -subgrupo terapéutico C (**Tabla13**).

- **FVCS**

Durante los primeros 21 días de vida (M2-M5) existió un aumento del FVCS en toda la población de estudio. A partir de este momento, el FVCS mostró un patrón diferente según grupo de intervención (**Fig. 30A**). Así, en tanto que los pacientes que no recibieron SHT mantuvieron niveles significativamente superiores a sus respectivos M0, los que recibieron SHT mostraron una tendencia descendente del FVCS.

- **RVHS**

Se detectó diferencia estadísticamente significativa en M0 entre grupos de intervención (**Fig. 30B**). Los pacientes que no recibieron SHT tuvieron mayor RVHS basal, si bien descendió posteriormente para mantenerse más baja durante el resto del estudio (M2-M7), aunque sin diferencias entre grupos de intervención.

- **FAC**

La FAC se incrementó significativamente desde M4-M5 a M7 en toda la población de estudio, sin observarse diferencias entre grupos de intervención (**Fig. 31A**).

Observamos, sin embargo, un efecto positivo de la infusión iv de líquidos sobre la FAC, de modo que por cada incremento de 1ml/kg y hora la FAC aumentó un 1,05 % (IC95%: 0,45- 1,65; p=0,0006).

- **Presión pulmonar**

En la población de estudio, la presión pulmonar disminuyó de forma significativa desde M2 (**Fig. 31B**). El descenso fue mayor en los pacientes que recibieron SHT siendo la diferencia de la razón PP/PS respecto a los pacientes sin SHT estadísticamente significativa en M2 [con SHT 31,3% (IC95%: 23,9-38,7); sin SHT 41,1% (IC95%: 35,7-46,5); p=0,03].

El empleo de inotrópicos se relacionó positivamente con la presión pulmonar. Así, por incremento de unidad en el índice de inotrópicos observamos un incremento del 0,01 % (IC95%: 0,03-0,20; p=0,003) en la relación PP/PS.

#### 4.3.3. Evolución de parámetros ecocardiográficos II

- **Flujo pulmonar**

El flujo pulmonar aumentó de manera significativa con respecto a M0 desde el día 3 de vida (M2) para toda la población, manteniéndose en valores significativamente más altos durante todo el estudio (**Fig. 32A**). El perfil de

dicho incremento varió en función del grupo de intervención. Los pacientes que recibieron SHT presentaron un incremento más precoz con diferencias significativas en M2 respecto al grupo sin SHT [diferencia de incremento +83,1 ml/kg/min (IC 95%: 10,6-155,7;  $p=0,02$ )]. Sin embargo, los pacientes sin SHT experimentaron un máximo incremento del flujo pulmonar más tardíamente, siendo la diferencia respecto a los pacientes con SHT de +78,5ml/kg/min (IC95%: 2,9-154,1;  $p=0,04$ ) en M5.

- **Flujo sistémico**

Todos los pacientes experimentaron un incremento significativo del flujo sistémico durante la primera semana de vida (M2-M3), sin diferencias entre grupos de intervención (**Fig. 32B**). A partir de M4 se observó una tendencia descendente en los pacientes que recibieron SHT, los cuales retomaron valores similares a los basales. Este descenso fue más tardío (M6-M7) para los pacientes que no recibieron SHT. El flujo sistémico observado en M4 fue significativamente mayor en pacientes sin SHT [diferencia de flujo +75,6 ml/kg/min (IC95%: 6,5-144,7;  $p=0,03$ )].

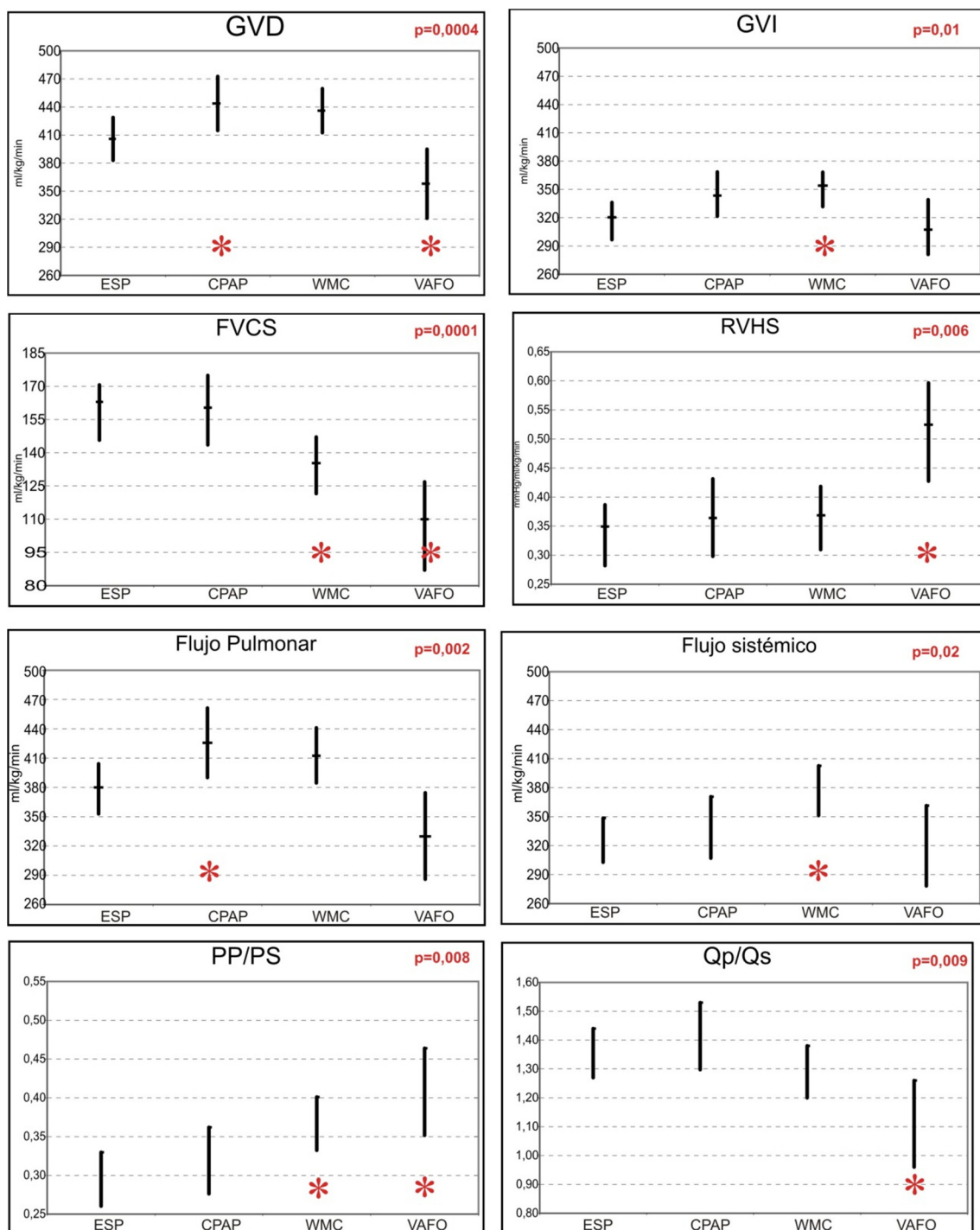
- **Qp/Qs**

El Qp/Qs se mantuvo constante durante todo el estudio con respecto a M0 para toda la población de estudio. Únicamente cabe señalar pequeñas diferencias entre grupos de intervención (**Fig. 33A**). Los pacientes que recibieron SHT presentaron un Qp/Qs en M3 mayor que aquéllos que no lo recibieron [diferencia + 0,41 (IC95%: 0,13-0,68;  $p=0,004$ )].

- **RVST**

Los pacientes que no recibieron SHT mantuvieron una RVST respecto a M0 constante a lo largo del estudio (**Fig. 33B**). En cambio, los pacientes que recibieron SHT presentaron un descenso significativo precoz, en M2, respecto a M0.





**FIGURA 34. Impacto de la modalidad de ventilación mecánica en la función cardíaca.** Donde CPAP significa presión positiva continua de aire en vía aérea; ESP, respiración espontánea; FVCS, flujo de vena cava superior; GVD, gasto del ventrículo derecho; GVI, gasto del ventrículo izquierdo; PP/PS, relación entre presión pulmonar y presión sistémica; Qp/Qs, relación entre el flujo pulmonar y el flujo sistémico; VAFO, ventilación de alta frecuencia oscilatoria; WMC, ventilación mecánica convencional.

En cada figura se refleja el valor del efecto global del tipo de ventilación para cada uno de los parámetros de función cardíaca.

\* Cambios con significación estadística ( $p < 0,05$ ) de las diversas modalidades de asistencia respiratoria respecto a la respiración espontánea (ESP).

## 5. Estudios de perfusión-oxigenación cerebral

### 5.1. Registro de estudios de espectroscopía

El número de registros de NIR-SRS realizados fue de 118 (30,6%), limitándose la mayor parte de ellos a la cohorte 1 por no disponer de dicha tecnología en buena parte de la segunda fase del estudio (**Tabla 34**). Por ello, de los 118 estudios, 96 corresponden a la cohorte 1, constituyendo un seguimiento del 41,5% de dicha cohorte.

**TABLA 34.** Casuística de NIR-SRS para cada momento de estudio.

Momentos de estudio	Cohorte 1 n=33	Cohorte 2 n=22	TOTAL
M0	27	5	32
M2	21	4	25
M3	3	3	6
M4	16	5	21
M5	11	2	13
M6	10	3	13
M7	8	0	8

### 5.2. Valor de TOI y EFO en el momento basal (M0)

Los valores iniciales de TOI y EFO tras la inclusión de los pacientes en el estudio y previos a ningún tipo de intervención se exponen en **Tabla 35**. No observamos diferencias en TOI-M0 ni EFO-M0 al analizar los pacientes por cohortes o por grupo de intervención.

**TABLA 35.** Valores basales de TOI y EFO.

M0	Cohortes			Grupos de intervención			Global
	Cohorte 1	Cohorte 2	p	Con SHT	Sin SHT	p	
TOI	63,7 (7,7)	65,5 (5,2)	0,42	63,2 (7,6)	65,5 (6,8)	0,39	64,0 (7,3)
EFO (%)	31,2 (7,4)	29,9 (6,3)	0,49	31,8 (7,3)	29,4 (7,1)	0,41	31,0 (7,2)

Valor medio (DE). Donde EFO significa extracción fraccionada de oxígeno; TOI, índice de oxigenación tisular.

### 5.3. Evolución de TOI y EFO

El análisis estadístico de la evolución en el tiempo de TOI y EFO se ajustó para las variables que afectan de manera directa a dichos parámetros como los niveles sanguíneos de hemoglobina, gasometría (pH y pCO<sub>2</sub>), glucemia y TAM.

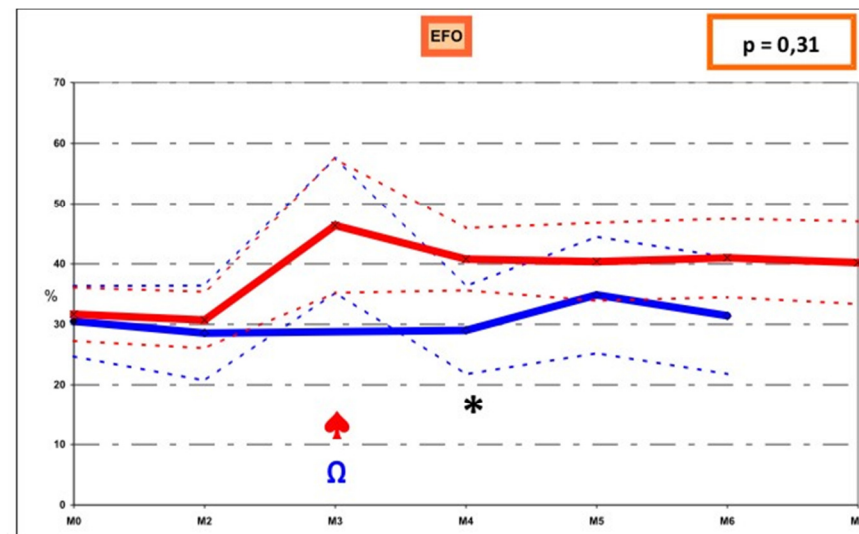
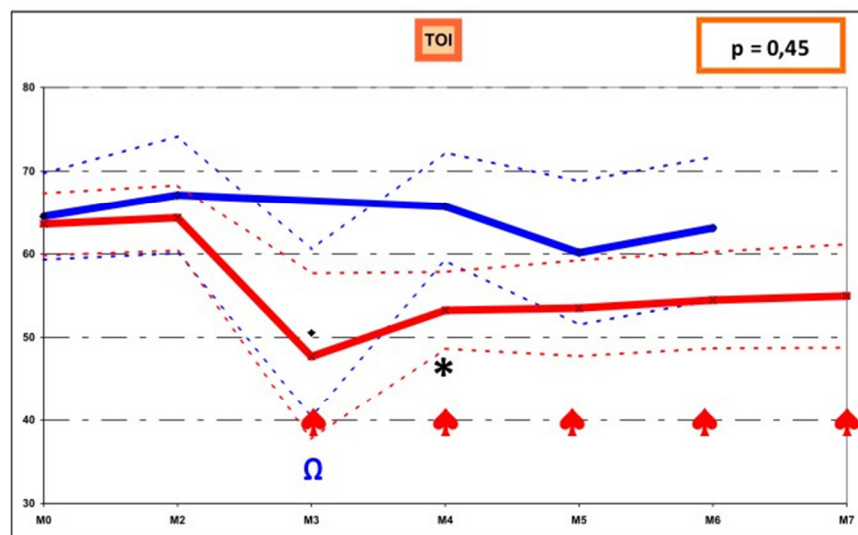
#### 5.3.1. TOI

Se objetivó un descenso significativo del TOI en M3 con respecto a la situación basal en toda la muestra (**Fig. 35A**). Posteriormente el comportamiento por grupos de intervención fue distinto: los pacientes que recibieron SHT mantuvieron valores significativamente más bajos que el basal durante todo el estudio, mientras que aquéllos sin SHT recobraron valores basales. Las diferencias fueron significativas en M4 [sin vs con SHT: +12,47 (IC95%: 4,49-29,45; p<0,01)].

#### 5.3.2. EFO

La EFO presentó un patrón en espejo con respecto al TOI (**Fig. 35B**). En M3 existió un aumento significativo de su valor con respecto a la situación basal para toda la muestra. En M4 los pacientes sin SHT retomaron los valores de M0, existiendo significación estadística en las diferencias entre grupos de intervención [con vs sin SHT: 11,7% (IC95%: 2,7-20,8; p=0,01)].

FIGURA 35. Evolución de TOI Y EFO.



— Media estimada **con SHT**  
 - - - Límite superior e inferior IC95% **con SHT**  
 — Media estimada **sin SHT**  
 - - - Límite superior e inferior IC95% **sin SHT**

Efecto global momento de estudio ·  
grupo de intervención

\* Diferencias estadísticamente significativas entre grupos de intervención  
 ♠ Diferencias estadísticamente significativas respecto a M0 **con SHT**  
 Ω Diferencias estadísticamente significativas respecto a M0 **sin SHT**

## **6. Estudio de los efectos agudos de la administración de hormonas tiroideas sobre las variables de hemodinámica sistémica y la perfusión-oxigenación cerebral**

Analizamos el efecto agudo de la administración de hormona tiroidea al comparar la situación fisiopatológica en relación a las variables de interés pre (M0) y post (M1) intervención, dentro de las primeras 24 horas desde la inclusión de los pacientes en el estudio. Este análisis se realizó sobre la población correspondiente a la primera fase del estudio (cohorte 1), de los cuales el 73% (24 de 33) recibió SHT.

### **6.1. Parámetros ecocardiográficos**

Diecisiete pacientes fueron estudiados con ecocardiografía en M0 y M1 (52% de la cohorte 1), de los cuales el 82% pertenece al grupo con SHT. La edad media de la primera (M0) y segunda (M1) ecocardiografía fue, respectivamente, de 17,1 (DE 7,2) y 28,35 (DE 8,94) horas de edad postnatal. El tiempo medio desde la asignación aleatoria al grupo de intervención, con el posible inicio de SHT, hasta la ecocardiografía en M1 fue de 7,6 (DE 6,9) horas. No observamos diferencias respecto a los mencionados intervalos de tiempo en relación al grupo de intervención.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la FC o TAM registradas durante la realización de los estudios ecocardiográficos comparando grupos de intervención y/o momentos de estudio (M0 y M1). El análisis estadístico de los efectos agudos de la administración de SHT sobre los parámetros ecocardiográficos se ajustó por la edad del paciente en el momento de la realización de la ecocardiografía y por el tiempo desde la aleatorización del subgrupo terapéutico hasta la ecocardiografía en M1. Del mismo modo también se tuvo en cuenta la posible administración de fármacos inotrópicos para el tratamiento de la inestabilidad hemodinámica precoz.

#### **6.1.1. Parámetros ecocardiográficos I**

La evolución de los parámetros ecocardiográficos I entre M0 y M1, comparando los grupos de intervención, mostró un comportamiento diferente dependiendo de la variable analizada (**Fig. 36-38**). Los pacientes que recibieron SHT tuvieron mayor

GVD [+83,5 ml/kg/min (IC95%:10,9-156,0; p=0,03)], mayor GVI [+55,0 ml/kg/min (IC95%:10,2-99,8; p<0,02)] y menor PP/PS {- 0,34% [IC95%:(-0,55)-(-0,11); p=0,004]} en M1 que los pacientes sin SHT. En toda la población de estudio, el FVCS aumentó (p=0,005) y la RVHS disminuyó (p=0,01) de M0 a M1, sin diferencias entre grupos de intervención. La FAc fue constante (**Fig. 38A**).

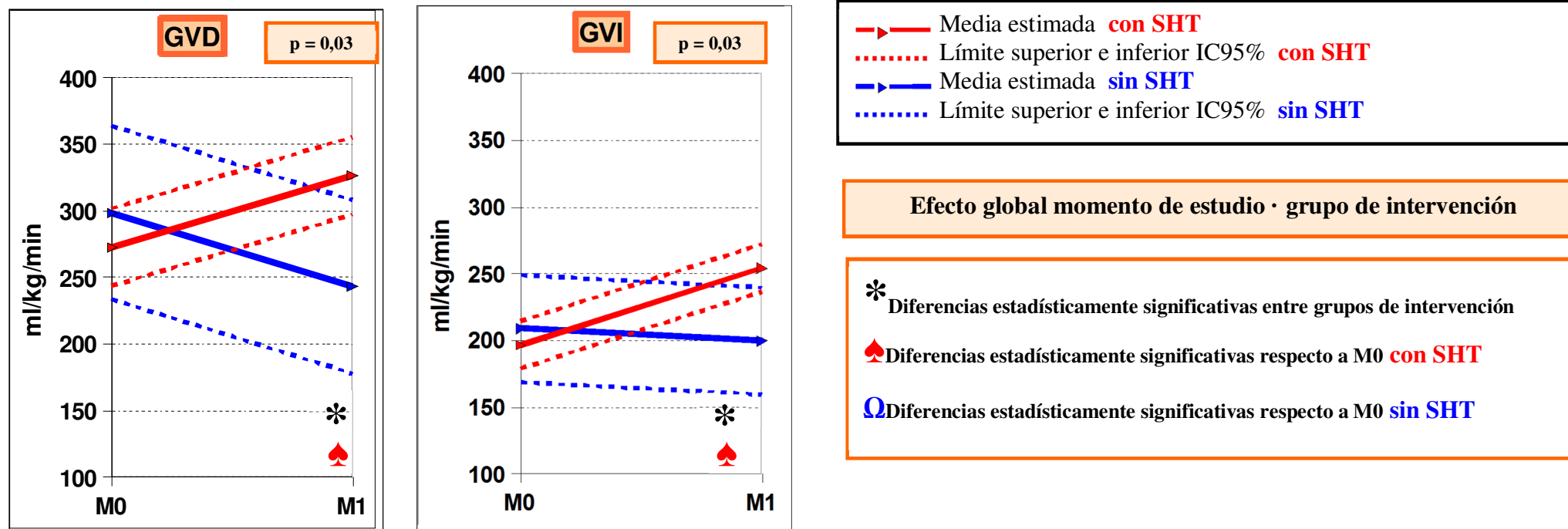
Se realizó un subanálisis comparando los pacientes que recibieron SHT en infusión continua (subgrupos A y B) y los que recibieron SHT en bolo (subgrupos C y D). El comportamiento fue similar salvo para la RVHS. Mientras que los pacientes con SHT en infusión continua tuvieron un valor de RVHS en M1 similar al basal, los pacientes con SHT en bolo y los pacientes con placebo presentaron un descenso significativo {-0,160 mmHg/ml/kg/min [IC95%:(-0,254)-(-0,067); p=0,001] y -0,167 mmHg/ml/kg/min [IC95%: (-0,310)-(-0,024); p=0,02], respectivamente}. La TAM se mantuvo constante en el tiempo intragrupos, pero en M1 la diferencia entre pacientes con SHT administrado en perfusión continua [36,9 mmHg (IC95%: 32,9-41,0)] y pacientes con SHT administrado en bolo [32,2 mmHg (IC95%:29,1-35,4)] estuvo cercana a la significación estadística (p=0,07).

### 6.1.2. Parámetros ecocardiográficos II

La evolución entre M0 y M1 de los parámetros ecocardiográficos estimados en función de la presencia de cortocircuitos intra y extracardiacos comparando grupos de intervención se muestra en **Fig. 39 y 40**.

Los pacientes que recibieron SHT mostraron un aumento del flujo pulmonar y sistémico, y una disminución de la RVST en M1 respecto al valor basal. El flujo sistémico fue mayor [+88,7 ml/kg/min (IC95%:18,1-159,3; p=0,02)] y la RVST menor {-0,049 mmHg/ml/kg/min [IC95%: (-0,087) - (-0,010); p=0,02]} en los pacientes con SHT respecto a los pacientes sin SHT en M1. La razón Qp/Qs se mantuvo constante.

FIGURA 36. Estudio de los efectos agudos de la administración de SHT sobre el gasto ventricular derecho (GVD) y el gasto ventricular izquierdo (GVI).



**FIGURA 37.** Estudio de los efectos agudos de la administración de SHT sobre el flujo de vena cava superior (FVCS) y la resistencia vascular del hemicuerpo superior (RVHS).

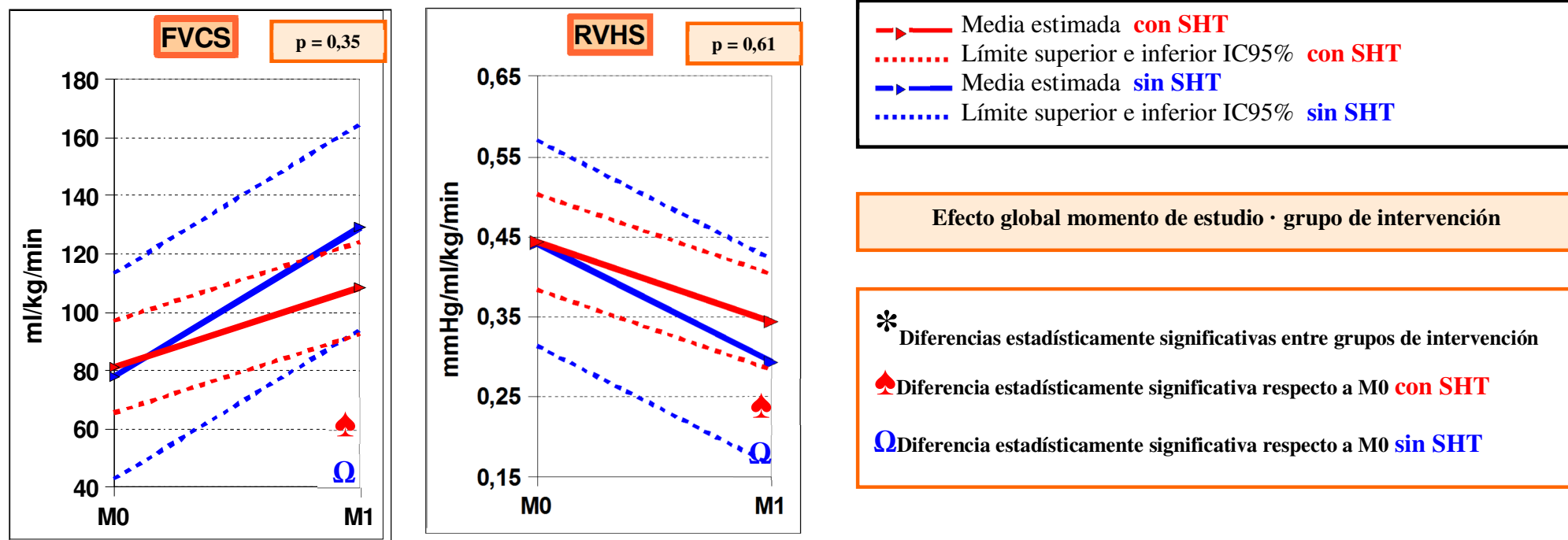




FIGURA 38. Estudio de los efectos agudos de la administración de SHT sobre la fracción de acortamiento (FAC) y la presión pulmonar (PP/PS).

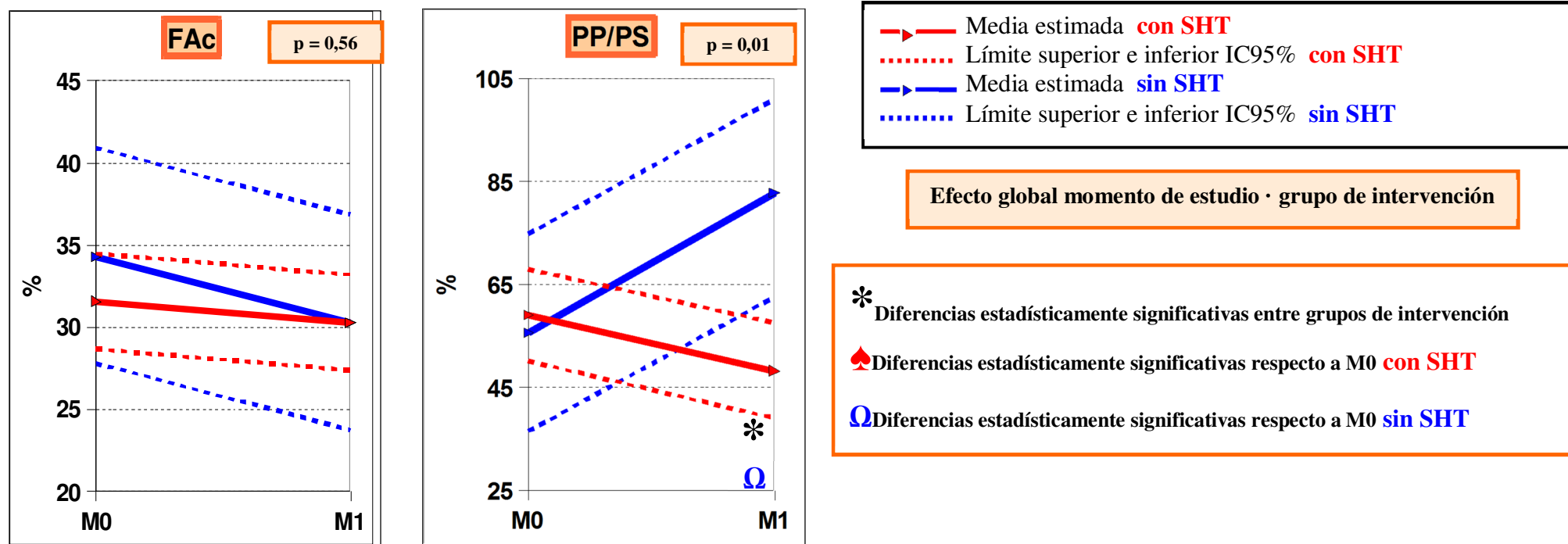
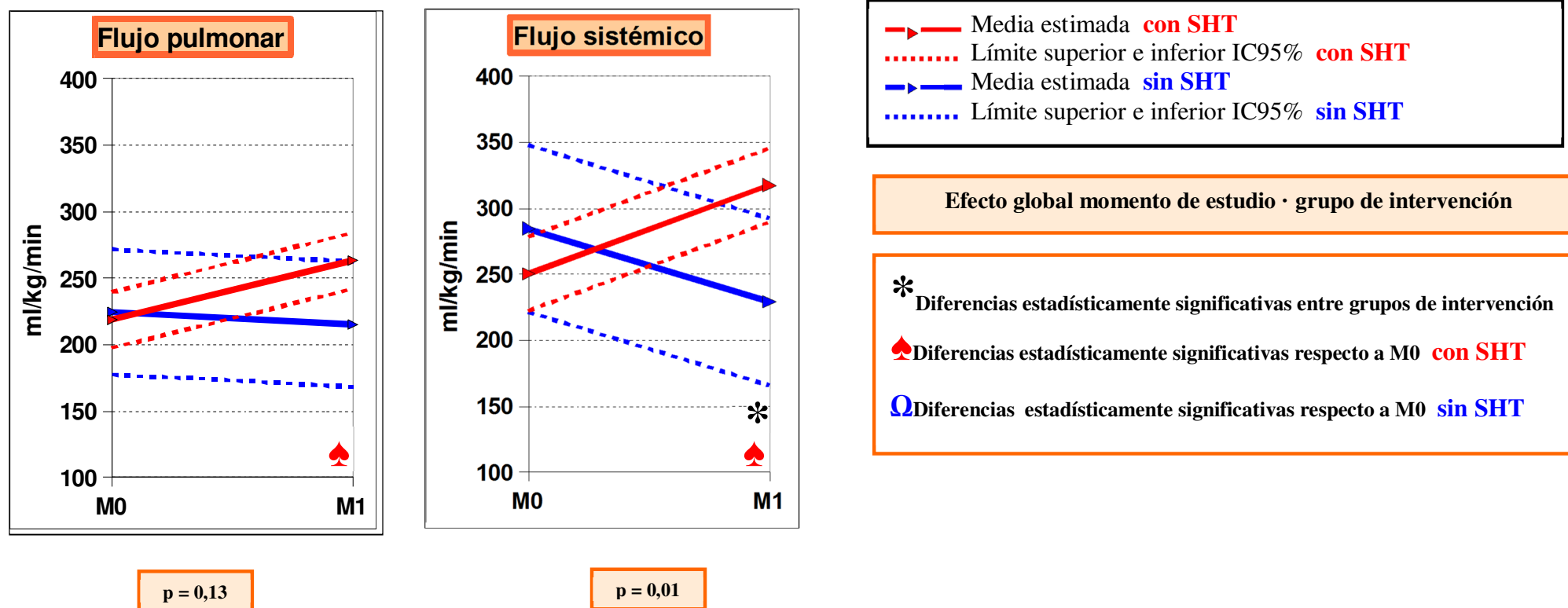
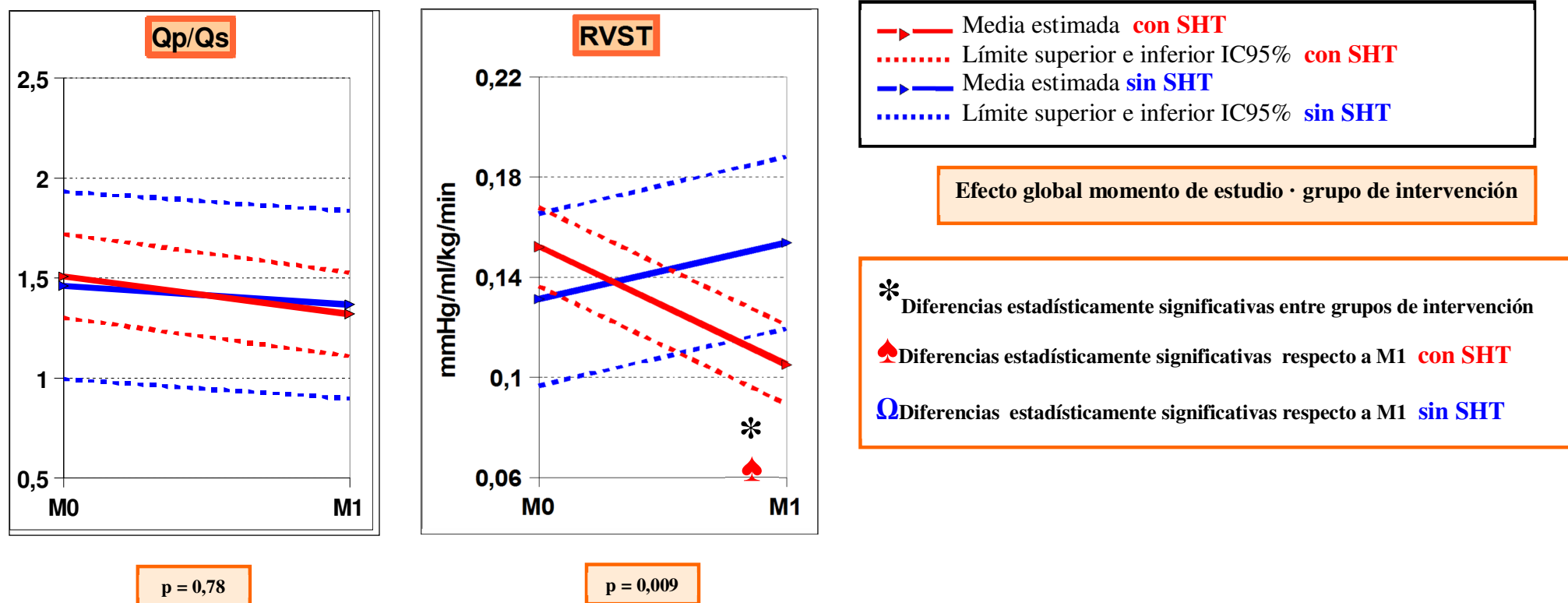


FIGURA 39. Estudio de los efectos agudos de la administración de SHT sobre el flujo pulmonar y el flujo sistémico.



**FIGURA 40.** Estudio de los efectos agudos de la administración de SHT sobre la relación entre el flujo pulmonar y el flujo sistémico (Qp/Qs) y la resistencia vascular sistémica total (RVST).

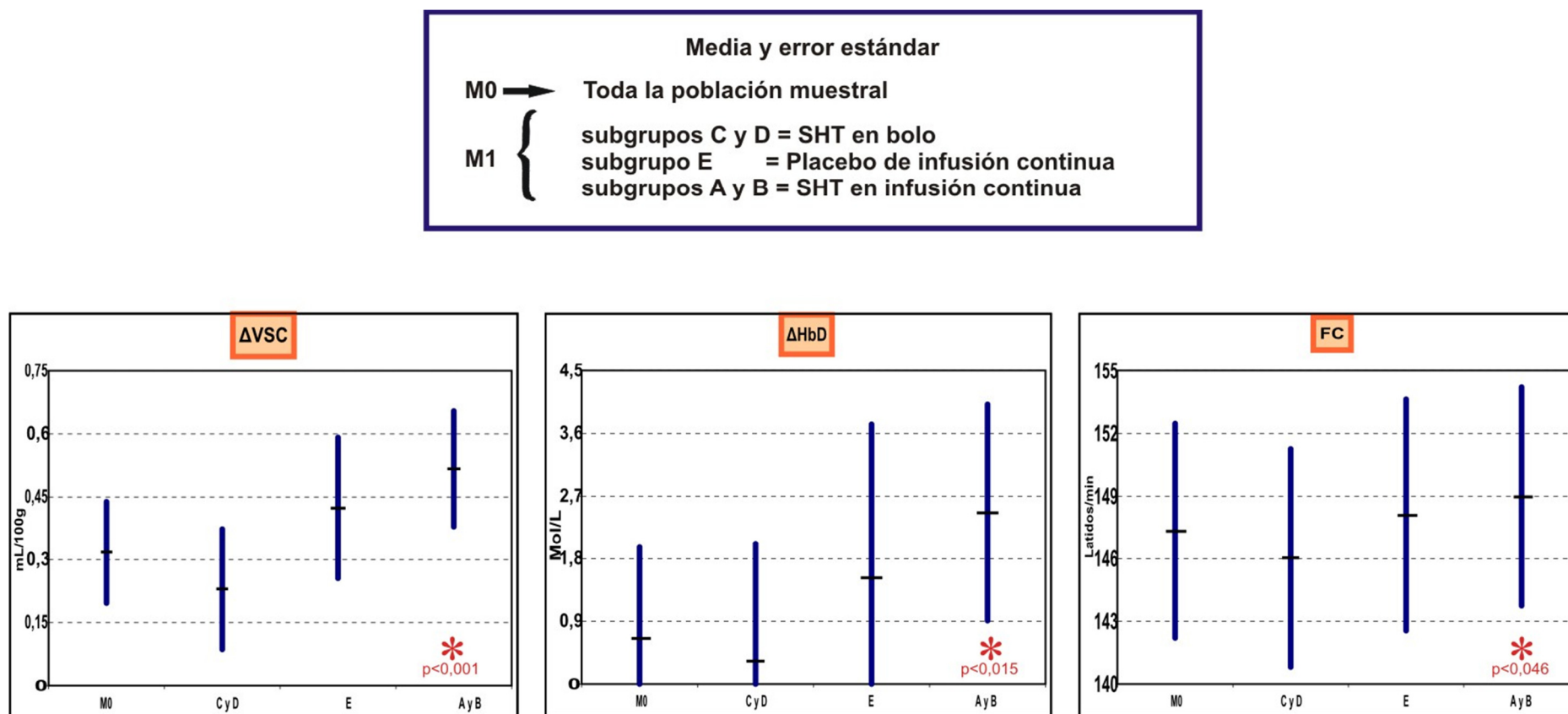


## 6.2. Perfusión-oxigenación cerebral

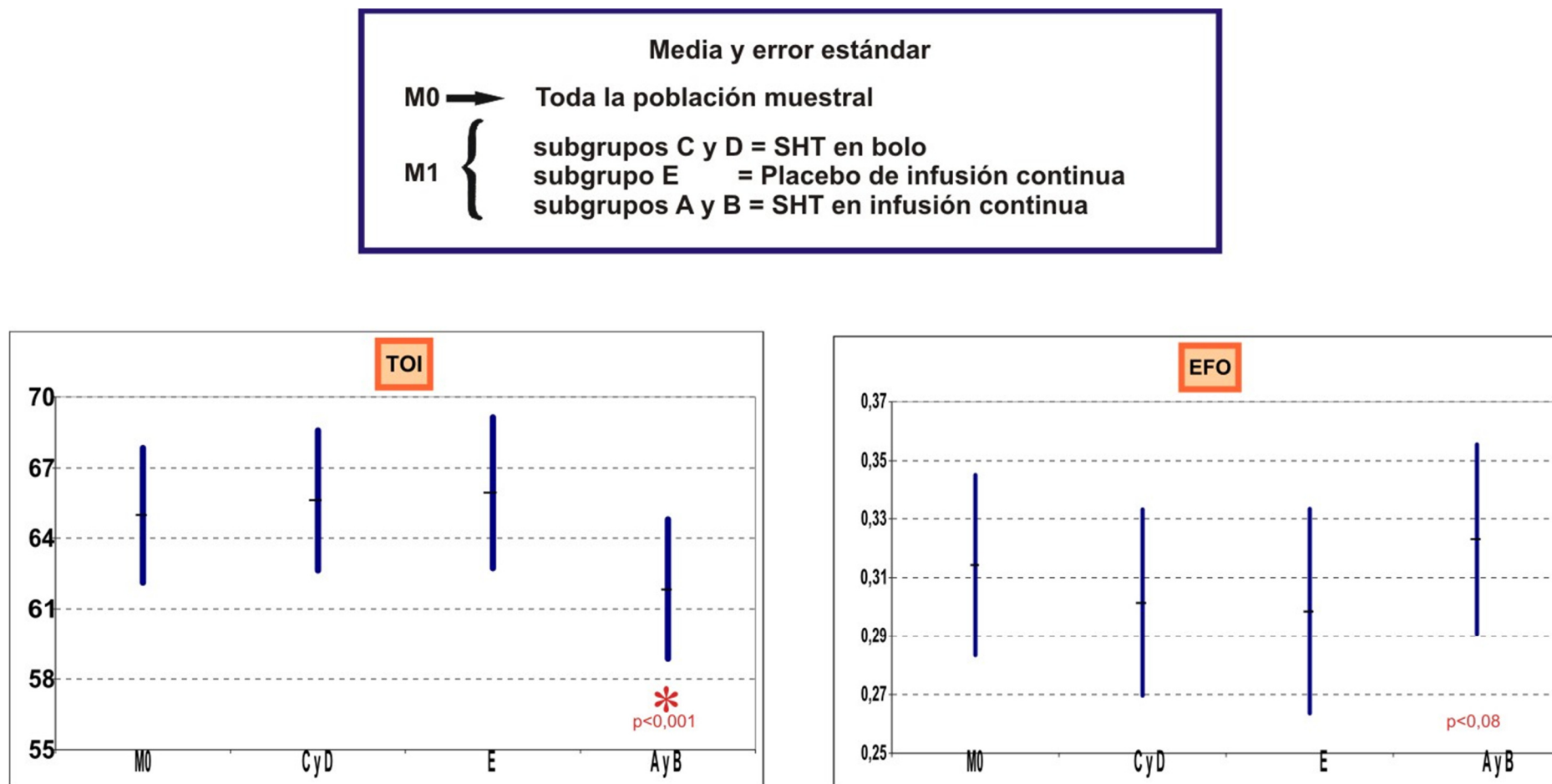
Veintisiete pacientes fueron estudiados con NIR-SRS en el primer día de vida postnatal (M0-M1), constituyendo el 82% de la cohorte 1, de los cuales el 78% pertenece a subgrupos con SHT. La edad media del inicio de los registros fue de 20,2 horas (DE=6,9), siendo la duración media de los registros de 3,9 horas (DE 1,4).

No encontramos diferencias en relación a los posibles efectos agudos de la administración de SHT sobre los parámetros de perfusión ( $\Delta VSC$  y  $\Delta HbD$ ) y oxigenación (TOI y EFO) cerebral realizando un análisis comparativo entre grupos de intervención (pacientes que recibieron o no SHT). Sin embargo, en el análisis de subgrupos por tipo de intervención, el comportamiento de estos parámetros de perfusión-oxigenación cerebral mostró cambios diferenciados según los pacientes recibieran el SHT en forma de infusión continua (subgrupos A y B), en bolo (subgrupos C y D), o infusión continua de placebo (subgrupo E) (**Fig. 41 y 42**). Observamos igualmente un comportamiento diferente en los cambios observados en la FC según subgrupo (**Fig. 41C**). En general, los pacientes con SHT en infusión continua registraron incrementos de  $\Delta VSC$  [ $+0,20$  mL/100g (IC95%:0,18- 0,21;  $p<0,001$ )],  $\Delta HbD$  [ $+1,81$   $\mu$ Mol/L (IC95%:0,91-2,06;  $p=0,015$ )], FC [ $+1,6$  latidos/min (IC95%:1,5-1,7;  $p=0,046$ )] y EFO [ $+0,01\%$  (IC95%:0,01-0,01;  $p=0,08$ )] y un descenso de TOI [ $-3,16$  (IC95%:(-3,25) – (-3,05);  $p<0,001$ )] en M1 respecto a la situación basal.

**FIGURA 41.** Efecto agudo de la administración de SHT sobre volumen sanguíneo cerebral ( $\Delta VSC$ ), flujo sanguíneo cerebral ( $\Delta HbD$ ) y frecuencia cardíaca (FC).



**FIGURA 42. Efecto agudo de la administración de SHT sobre el índice de oxigenación tisular (TOI) y la extracción fraccionada de oxígeno (EFO).**



## **7. Impacto de los niveles hormonales tiroideos en la hemodinámica sistémica**

### **7.1. Niveles hormonales tiroideos y estructura cardiaca**

El análisis sobre la eventual asociación entre los niveles plasmáticos de las diferentes hormonas tiroideas y los parámetros estructurales cardíacos en los diferentes momentos de estudio no mostró, en general, ningún patrón consistente. Cabe reseñar, no obstante, la tendencia a la asociación positiva entre los valores séricos de T<sub>4</sub> total ( $p=0,04$ ) y de T<sub>3</sub> ( $p=0,06$ ) con el SIVtd. La relación entre los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas y los diámetros de la estructura cardiaca se refleja en **Tabla 36**.

TABLA 36. Relación entre niveles hormonales y estructura cardiaca.

PARÁMETRO	HORMONA	ESTIMADOR	IC 95%	p
PAVD	TSH	0,01	-0,004; 0,02	0,20
	T <sub>4</sub> total	0,01	-0,01;0,03	0,41
	T <sub>4</sub> libre	0,004	-0,04; 0,05	0,87
	T <sub>3</sub>	0,0004	-0,001;0,002	0,65
DVD	TSH	-0,02	-0,07; 0,02	0,31
	T <sub>4</sub> total	<b>-0,11</b>	<b>-0,17; -0,04</b>	<b>0,001</b>
	T <sub>4</sub> libre	-0,11	-0,28; 0,06	0,19
	T <sub>3</sub>	<b>-0,005</b>	<b>-0,01;-0,00005</b>	<b>0,04</b>
SIVtd	TSH	<b>0,02</b>	<b>0,004;0,04</b>	<b>0,01</b>
	T <sub>4</sub> total	<b>0,03</b>	<b>0,0007;0,05</b>	<b>0,04</b>
	T <sub>4</sub> libre	0,02	-0,04; 0,08	0,51
	T <sub>3</sub>	0,002	-0,0001; 0,004	0,06
DVItD	TSH	-0,02	-0,10;0,06	0,65
	T <sub>4</sub> total	-0,03	-0,15;0,08	0,56
	T <sub>4</sub> libre	0,24	-0,04;0,53	0,09
	T <sub>3</sub>	<b>-0,01</b>	<b>-0,02; -0,001</b>	<b>0,03</b>
PPVItD	TSH	<b>-0,005</b>	<b>-0,02;-0,001</b>	<b>0,03</b>
	T <sub>4</sub> total	-0,004	-0,03; 0,02	0,51
	T <sub>4</sub> libre	-0,03	-0,09; 0,02	0,71
	T <sub>3</sub>	-0,001	-0,003;0,001	0,25
SIVts	TSH	0,004	-0,02; 0,02	0,73
	T <sub>4</sub> total	0,009	-0,02; 0,04	0,59
	T <sub>4</sub> libre	0,03	-0,05; 0,11	0,45
	T <sub>3</sub>	0,0003	-0,002;0,003	0,80
DVIts	TSH	-0,01	-0,06; 0,03	0,58
	T <sub>4</sub> total	-0,006	-0,08;0,07	0,87
	T <sub>4</sub> libre	0,15	-0,03;0,33	0,11
	T <sub>3</sub>	-0,003	-0,008;0,003	0,37
Diam AI	TSH	-0,03	-0,09; 0,03	0,36
	T <sub>4</sub> total	-0,07	-0,16; 0,017	0,11
	T <sub>4</sub> libre	0,07	-0,15; 0,28	0,53
	T <sub>3</sub>	-0,007	-0,01; 0,000003	0,05
Diam Ao	TSH	0,006	-0,03; 0,04	0,73
	T <sub>4</sub> total	-0,02	-0,07; 0,03	0,52
	T <sub>4</sub> libre	-0,03	-0,15; 0,09	0,59
	T <sub>3</sub>	-0,003	-0,01;0,001	0,14
AI/Ao	TSH	-0,005	-0,01; 0,003	0,22
	T <sub>4</sub> total	<b>-0,02</b>	<b>-0,03; -0,001</b>	<b>0,001</b>
	T <sub>4</sub> libre	0,01	-0,02; 0,04	0,60
	T <sub>3</sub>	-0,001	-0,02; 0,0002	0,10

TSH en mUI/L; T<sub>4</sub> total, µg/dL; T<sub>4</sub> libre, ng/dL; y T<sub>3</sub>, ng/dL. Donde AI/Ao significa relación diámetro auricular izquierdo/diámetro aórtico; Diam AI, diámetro de aurícula izquierda; Diam Ao, diámetro aórtico; DVD, diámetro de ventrículo derecho; DVItD, diámetro telediastólico de VI; DVIts, diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo; PAVD, pared anterior de ventrículo derecho; PPVItD, diámetro telediastólico de pared posterior de ventrículo izquierdo; SIVtd, septo interventricular en telediástole; SIVts, septo interventricular en telesístole.



## 7.2. Niveles hormonales y función hemodinámica

### 7.2.1. Niveles hormonales y FC / TAM

La relación de los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas con FC o TAM se muestra en **Tabla 37**. En general, se detectó un efecto positivo de T<sub>4</sub> libre y T<sub>3</sub> sobre la FC, así como de T<sub>4</sub> total para la TAM

**TABLA 37. Relación entre niveles hormonales y frecuencia cardiaca (FC) o tensión arterial media (TAM).**

PARAMETRO	HORMONA	ESTIMADOR	IC 95%	p
FC (Latidos/min)	TSH	-0,12	-0,59; 0,36	0,63
	T <sub>4</sub> total	0,55	-0,16; 1,26	0,13
	T <sub>4</sub> libre	<b>3,35</b>	<b>1,63; 5,07</b>	<b>0,0002</b>
	T <sub>3</sub>	<b>0,09</b>	<b>0,03; 0,14</b>	<b>0,001</b>
TAM (mmHg)	TSH	0,19	-0,07; 0,44	0,15
	T <sub>4</sub> total	<b>0,52</b>	<b>0,15; 0,89</b>	<b>0,006</b>
	T <sub>4</sub> libre	0,51	-0,43; 1,45	0,29
	T <sub>3</sub>	0,009	-0,02; 0,04	0,56

TSH en mUI/L; T<sub>4</sub> total, µg/dL; T<sub>4</sub> libre, ng/dL; T<sub>3</sub>, ng/dL.

### 7.2.2. Niveles hormonales y parámetros ecocardiográficos I

La relación de los niveles séricos de las hormonas tiroideas con los parámetros ecocardiográficos I se muestra en **Tabla 38**. Aparte de asociaciones puntuales, el efecto más consistente fue la relación positiva entre los niveles séricos de T<sub>3</sub> y los parámetros ecocardiográficos de gasto sistémico y pulmonar. Así, se objetivó un efecto positivo de T<sub>3</sub> sobre el GVD, GVI y FVCS. Además, los niveles séricos de T<sub>3</sub> se asociaron negativamente con la RVHS.

TABLA 38. Relación entre niveles hormonales y parámetros ecocardiográficos I.

PARÁMETRO	HORMONA	ESTIMADOR	IC 95%	p
<b>GVD</b> (ml/kg/min)	<b>TSH</b>	2,58	-0,93; 6,09	0,15
	<b>T<sub>4</sub> total</b>	2,47	-2,59; 7,52	0,34
	<b>T<sub>4</sub> libre</b>	10,34	-2,95; 23,64	0,13
	<b>T<sub>3</sub></b>	<b>0,61</b>	<b>0,21; 1,01</b>	<b>0,003</b>
<b>GVI</b> (ml/kg/min)	<b>TSH</b>	<b>5,00</b>	<b>1,97; 8,04</b>	<b>0,001</b>
	<b>T<sub>4</sub> total</b>	2,09	-2,37; 6,55	0,36
	<b>T<sub>4</sub> libre</b>	-6,96	-18,41; 4,49	0,23
	<b>T<sub>3</sub></b>	<b>0,60</b>	<b>0,24; 0,95</b>	<b>0,001</b>
<b>FVCS</b> (ml/kg/min)	<b>TSH</b>	-1,19	-3,01; 0,61	0,19
	<b>T<sub>4</sub> total</b>	<b>3,47</b>	<b>0,84; 6,09</b>	<b>0,01</b>
	<b>T<sub>4</sub> libre</b>	2,67	-4,19; 9,54	0,44
	<b>T<sub>3</sub></b>	<b>0,35</b>	<b>0,14; 0,56</b>	<b>0,009</b>
<b>RVHS</b> (mmHg/ml/kg/min)	<b>TSH</b>	0,0007	-0,0076; 0,0090	0,87
	<b>T<sub>4</sub> total</b>	-0,0072	-0,0194; 0,0050	0,25
	<b>T<sub>4</sub> libre</b>	-0,0030	-0,0339; 0,0280	0,85
	<b>T<sub>3</sub></b>	<b>-0,0010</b>	<b>-0,0020; -0,0001</b>	<b>0,03</b>
<b>FAC</b> (%)	<b>TSH</b>	0,04	-0,19; 0,26	0,75
	<b>T<sub>4</sub> total</b>	0,07	-0,26; 0,40	0,68
	<b>T<sub>4</sub> libre</b>	-0,08	-0,93; 0,75	0,83
	<b>T<sub>3</sub></b>	0,004	-0,02; 0,03	0,76
<b>PP/PS</b> (%)	<b>TSH</b>	0,22	-0,32; 0,77	0,41
	<b>T<sub>4</sub> total</b>	<b>-1,14</b>	<b>-1,90; -0,37</b>	<b>0,004</b>
	<b>T<sub>4</sub> libre</b>	<b>-2,08</b>	<b>-4,02; -0,13</b>	<b>0,03</b>
	<b>T<sub>3</sub></b>	-0,04	-0,10; 0,03	0,27

TSH en mUI/L; T<sub>4</sub> total, µg/dL; T<sub>4</sub> libre, ng/dL; y T<sub>3</sub>, ng/dL. Donde FAC significa fracción de acortamiento; FVCS, flujo de vena cava superior; GVD, gasto ventricular derecho; GVI, gasto ventricular izquierdo; PP/PS, relación entre presión pulmonar y presión sistémica; RVHS, resistencia vascular del hemicuerpo superior.

### 7.2.3. Niveles hormonales y parámetros ecocardiográficos II

La relación de los niveles séricos de hormonas tiroideas con los parámetros ecocardiográficos II queda reflejada en **Tabla 39**. Se objetivó un efecto positivo de T<sub>3</sub> sobre el flujo pulmonar y el flujo sistémico; así como negativo sobre la RVST.

TABLA 39. Relación entre niveles hormonales y parámetros ecocardiográficos II.

PARÁMETRO	HORMONA	ESTIMADOR	IC 95%	p
Flujo pulmonar (ml/kg/min)	TSH	1,75	-2,57; 6,07	0,42
	T <sub>4</sub> total	2,46	-3,42; 8,34	0,41
	T <sub>4</sub> libre	10,86	-3,69; 25,42	0,14
	T <sub>3</sub>	<b>0,57</b>	<b>0,11; 1,04</b>	<b>0,01</b>
Flujo sistémico (ml/kg/min)	TSH	<b>7,92</b>	<b>3,78; 12,07</b>	<b>0,0002</b>
	T <sub>4</sub> total	5,41	-0,57; 11,39	0,07
	T <sub>4</sub> libre	-5,42	-19,59; 8,74	0,45
	T <sub>3</sub>	<b>0,83</b>	<b>0,37; 1,30</b>	<b>0,0005</b>
Qp/Qs	TSH	-0,01	-0,03; 0,0004	0,05
	T <sub>4</sub> total	-0,005	-0,02; 0,01	0,62
	T <sub>4</sub> libre	<b>0,07</b>	<b>0,02; 0,12</b>	<b>0,002</b>
	T <sub>3</sub>	-0,0001	-0,002; 0,001	0,92
RVST (mmHg/ml/kg/min)	TSH	-0,0015	-0,0033; 0,0002	0,09
	T <sub>4</sub> total	0,0045	-0,0013; 0,102	0,13
	T <sub>4</sub> libre	-0,0006	-0,030; 0,0018	0,64
	T <sub>3</sub>	<b>-0,0002</b>	<b>-0,0004; -0,0001</b>	<b>0,02</b>

TSH en mUI/L; T<sub>4</sub> total, µg/dL; T<sub>4</sub> libre, ng/dL; y T<sub>3</sub>, ng/dL. Donde Qp/Qs significa relación entre flujo pulmonar y flujo sistémico; y RVST, resistencia vascular sistémica total.

## 8. Impacto de los niveles hormonales tiroideos en la perfusión y oxigenación cerebral

No se encontró relación entre los niveles de hormonas tiroideas y los parámetros de perfusión cerebral determinados por NIR-SRS a lo largo de nuestro estudio (Tabla 40). Cabe señalar, no obstante, que la asociación de T<sub>4</sub> libre con TOI y de EFO, de forma negativa y positiva respectivamente, estuvo cercana a la significación.

TABLA 40. Relación entre los niveles hormonales y parámetros de perfusión cerebral.

PARÁMETRO	HORMONA	ESTIMADOR	IC 95%	p
TOI	TSH	0,44	-0,15; 1,03	0,15
	T <sub>4</sub> total	0,50	-0,19; 1,19	0,15
	T <sub>4</sub> libre	-1,18	-2,51; 0,15	0,08
	T <sub>3</sub>	0,03	- 0,03; 0,10	0,31
EFO (%)	TSH	- 0,34	-0,99; 0,31	0,30
	T <sub>4</sub> total	-0,50	-1,25; 0,25	0,19
	T <sub>4</sub> libre	1,32	-0,16; 2,80	0,08
	T <sub>3</sub>	-0,03	-0,10; 0,04	0,41

TSH en mUI/L; T<sub>4</sub> total, µg/dL; T<sub>4</sub> libre, ng/dL; T<sub>3</sub>, ng/dL.

## **9. Relación entre parámetros ecocardiográficos y parámetros de perfusión cerebral**

No se halló correlación estadísticamente significativa entre los parámetros ecocardiográficos de función cardíaca y los parámetros de perfusión cerebral determinados por NIRS-SRS a lo largo de nuestro periodo de estudio.



## **DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

---

El notorio avance en la supervivencia de los RNPEB no se acompaña, sin embargo, de una reducción en la prevalencia de las secuelas, fundamentalmente neurológicas, que afectan a uno de cada ocho supervivientes y cuya prevención es hoy uno de los principales retos.

El desarrollo progresivo del conocimiento de la fisiopatología del recién nacido prematuro ha despertado el interés sobre diferentes áreas, entre ellas la hipotiroxinemia transitoria del prematuro. Esta entidad, descrita hace décadas, presenta en la actualidad incertidumbres acerca de su significado y la eventual magnitud de sus implicaciones. Así, no hay consenso en la definición del estado eutoriodeo del RNPEB ni en la necesidad de administrar SHT; tampoco hay acuerdo sobre la dosificación y el tipo de pauta a seguir. En los últimos años se ha observado un incremento del empleo de SHT<sup>316</sup>, lo cual hace especialmente relevante la realización de estudios clínicos aleatorizados con tamaño muestral adecuado y poder estadístico suficiente que avalen su uso. Con este propósito se diseñó el ensayo clínico *THOP supplementation (código I R01 NS45109-01 A1)*.

La participación del Servicio de Neonatología de HULP en dicho ensayo nos permitió diseñar un protocolo sistemático de valoración hemodinámica en el RNPEB expuesto a la administración exógena de hormonas tiroideas. Dicha valoración es pionera, puesto que incluye los primeros datos registrados mediante ecocardiografía funcional y NIR-SRS, evaluando seriadamente el impacto de dicho suplemento sobre la circulación sistémica y cerebral. De este modo, hemos podido observar diferente comportamiento de los parámetros de función cardíaca entre grupos de intervención en el tiempo, no sólo en las primeras horas tras el SHT sino en la evolución a largo plazo. Además, nuestros resultados mostraron correlación entre los niveles de T<sub>3</sub> sérica y los principales parámetros de función cardíaca, como el GVI, GVD y el FVCS. Para ello, empleamos la aplicación estadística de modelos mixtos de regresión lineal, que facilitó el estudio longitudinal de las variables de interés, ajustando por su situación basal y posibles factores de confusión.



## 1. Pacientes

La cohorte 1 de nuestro estudio incluye a 33 de los potenciales 38 pacientes reclutados en HULP para el estudio *THOP supplementation* (Fase 1). La ausencia de seguimiento de los primeros pacientes reclutados para dicho ensayo (pacientes 1-5 de la serie) fue consecuencia de la demora en la preparación y puesta en marcha de nuestro protocolo. Tras la apertura del ciego, una vez conocidos los datos de aleatorización a los grupos de intervención del *THOP supplementation* por los investigadores, supimos que el 73% de los pacientes reclutados en HULP habían recibido SHT. Dada esta distribución y el número limitado de pacientes, se decidió ampliar la muestra, lo cual constituyó la Fase 2 del estudio, siguiendo criterios definidos por el Servicio de Estadística de HULP. Por tanto, el presente trabajo quedó diseñado como un estudio prospectivo de cohortes en dos fases de tiempo diferentes (**Tabla 13**).

Hubo una diferencia entre ambas fases en cuanto al diseño, ya que la condición de ciego por parte del evaluador fue prácticamente universal en la Fase 1, con excepción del subgrupo F –yodo oral-, cuyo formato y forma de administración no fue posible enmascarar. La incorporación de los pacientes de la Fase 2 permitió equilibrar la muestra de estudio, si bien los investigadores podían conocer el subgrupo de intervención al que pertenecían los pacientes; en este caso, la ingesta o no de yodo oral - subgrupos G y H, respectivamente-, con posibilidad de condicionar el registro de los datos.

Aunque se reclutaron consecutivamente los niños ingresados en HULP que cumplían los criterios de inclusión de la Fase 1 y de la Fase 2 del estudio, no se puede descartar un posible sesgo de selección dado que, por protocolo, quedaron fuera niños especialmente graves e inestables durante las primeras horas de vida.

La obtención del consentimiento informado de los responsables legales de los pacientes fue un requisito indispensable antes de iniciar la monitorización, lo cual retrasó la edad de inicio del estudio hasta casi las 24 horas de edad postnatal, en algunos pacientes. La aceptación del estudio entre los posibles candidatos fue prácticamente

completa, y su autorización se mantuvo durante el desarrollo del estudio en todos los casos.

Dado que hubo un decalaje de 20 meses de tiempo entre el reclutamiento del último paciente de la Fase 1 y el primer paciente de la Fase 2 (**Tabla 13**), nuestro interés inicial se centró en comparar las características generales de la población de estudio. Así, en la cohorte 2, la edad materna y la tasa de gestaciones mediante técnicas de reproducción asistida fueron superiores (**Tabla 15**). Estos datos son un reflejo de la evolución epidemiológica global del Servicio de Neonatología del HULP, así como de otros grandes hospitales de nuestro entorno, donde la tasa de gestaciones conseguidas mediante reproducción asistida ha aumentado significativamente. Las cohortes fueron homogéneas en respecto a otros datos relevantes relacionados con la vía del parto o las características del periodo neonatal inmediato (**Tabla 16**).

Es importante destacar que ningún paciente de nuestro centro se calificó como de BPEG, cuyos niveles séricos de TSH son mayores y los de T<sub>4</sub> total y T<sub>4</sub> libre menores que los de recién nacidos de PAEG. Se cree que el grado de desnutrición, la hipoxemia y acidosis fetal causada por la disfunción de la perfusión placentaria y el déficit crónico de nutrientes, juegan un papel importante. Por razones desconocidas, este patrón hormonal difiere del que tendría un adulto sano en respuesta al déficit de ingesta calórica<sup>317</sup>.

En la evolución neonatal de los pacientes, destacamos una mayor tasa de sepsis nosocomial en la cohorte 2 (**Tabla 17**), de etiología diversa que no se correspondió con ningún periodo de epidemia en la unidad, por lo que podría interpretarse como un hallazgo casual. El resto de parámetros relacionados con la morbilidad y mortalidad entre cohortes durante el ingreso hospitalario fueron similares. De este modo, no hallamos diferencias en patologías como el conducto arterioso persistente, ROP, NEC o DBP, a diferencia de otros autores<sup>89,91,102</sup>. No obstante, se precisa investigación específica acerca de los posibles beneficios de la administración de SHT sobre la morbilidad/mortalidad del prematuro.

En relación a la mayor prevalencia de pacientes con hemorragia intraventricular grado I-II en la USC inicial observada en la cohorte 2 (**Tabla 18**) podría deberse a

factores relacionados con el tipo de gestación (mayor número de gestaciones múltiples, tendencia que casi alcanza el nivel de significación estadística). No obstante, la evolución de los pacientes en cuanto a las variables de resultado de lesión estructural del SNC (USC- final) fue similar entre cohortes (**Tabla 18**).

En cuanto a la mortalidad de la población de estudio, y pese a no existir diferencias durante la estancia global en la Unidad de Neonatología de HULP, cabe señalar que las pérdidas por fallecimiento de la cohorte 1 durante las 8 primeras semanas de vida fueron el doble de las observadas en la cohorte 2 (18% vs 9% respectivamente) (**Fig. 22**), aunque sin significación estadística. No obstante, 5 de los 6 pacientes que fallecieron durante la Fase 1 del estudio pertenecían al grupo de pacientes que recibieron SHT, y la mayoría de ellos (80%) recibieron T<sub>4</sub> a 16 µg/kg/día, tanto en bolo como en infusión continua. El número limitado de pacientes no permite realizar inferencias en cuanto a la seguridad de la dosis de T<sub>4</sub> a 16 µg/kg/día.

## 2. Evaluación del estado tiroideo

Es remarcable que el análisis del perfil hormonal entre cohortes se realizó en diferente laboratorio. No obstante, aún asumiendo un eventual efecto de este factor sobre los resultados, siempre hubiera actuado en el mismo sentido.

Durante la Fase 2 se utilizó la misma técnica de análisis para la determinación de los niveles séricos de TSH, T<sub>4</sub> total y T<sub>3</sub>, empleando el mismo *kit* comercial que en la Fase 1. En cuanto a la T<sub>4</sub> libre no se utilizó la técnica de diálisis en equilibrio empleada en la Fase 1, que determina la T<sub>4</sub> libre una vez separada físicamente de las proteínas plasmáticas. Es una técnica muy precisa, si bien sus resultados pueden verse influenciados por la administración de diversos fármacos, entre ellos la furosemida<sup>29</sup>. En el Laboratorio de Análisis Clínicos de HULP se utilizó una técnica de inmunoensayo estándar, al igual que para el resto de las hormonas. Teóricamente, en las técnicas con análogos, como el inmunoensayo, se lleva a cabo una estimación de la T<sub>4</sub> libre cuando está mezclada en suero con las proteínas plasmáticas. En el RNPEB y el síndrome del enfermo eutiroideo, la concentración de proteínas es baja, lo cual puede hacer que se infraestime el valor sérico real de dicha hormona. No pudimos, por tanto, descartar que la diferencia basal en los niveles séricos de T<sub>4</sub> libre entre cohortes se atribuyera a lo

previamente expuesto, dado que los valores de  $T_4$  libre en M0 fueron superiores en la cohorte 1, pudiendo estar infraestimados en la cohorte 2 por la hipoproteinemia consustancial a la condición del RNPEB (**Tabla 20**). La comparación en M0 de esta hormona, cuando reagrupamos las poblaciones por grupo de intervención (con/sin SHT), hizo que dicha diferencia desapareciera.

Observamos en la cohorte 2 un nivel basal más alto de  $T_3$  (**Tabla 20**), que no se constató al reagrupar a los pacientes por grupos de intervención.

El resto de determinaciones hormonales en el momento basal (M0) fue homogéneo al analizar entre cohortes o grupos de intervención.

A pesar de la dificultad técnica y la necesaria restricción en la obtención de muestras sanguíneas en el RNPEB, queremos destacar la alta adhesión al protocolo. El porcentaje de determinaciones séricas hormonales realizadas fué del 84% si descartamos a los pacientes que no completaron el seguimiento (**Tabla 19**). Uno de los motivos por los que no se obtuvieron datos hormonales fue la extracción insuficiente de sangre para testar las cuatro hormonas de interés, a pesar del mínimo volumen necesario para su análisis (1 mL). Esta limitación fue otra de las particularidades de nuestra población de estudio, dado que la volemia de un RNPEB puede ser de tan sólo 80-90ml<sup>46</sup>.

En el seguimiento del perfil hormonal tiroideo a lo largo de las 8 semanas de estudio, agrupamos a los pacientes que recibieron yodo oral –subgrupos F y G–, con los que recibieron placebo-subgrupo E- y los que no tuvieron intervención –subgrupo H-, como pacientes sin SHT, tras comprobar que los perfiles evolutivos de sus niveles hormonales fueron homogéneos durante los diversos momentos de estudio. Del mismo modo, previo a la agrupación de pacientes que recibieron SHT – subgrupos A, B, C y D–, se subanalizaron por dosis y forma de administración.

El comportamiento general de los niveles séricos de las cuatro hormonas tiroideas durante los primeros 56 días de vida, analizado por grupo de intervención (efecto global de interacción tiempo·grupo de tratamiento), fue significativamente distinto (**Fig. 23-26, Tabla 21-24**).

Para la interpretación de nuestros datos utilizamos aquellos criterios que permiten clasificar a los pacientes como eutiroideos, según la edad gestacional y la situación clínica del paciente, entre otros factores<sup>3,32,33,50,58</sup>. Así, tomamos como referencia los valores hormonales utilizados en el protocolo *THOP supplementation* (Tabla 25)<sup>102</sup>. Según estas referencias, la supresión de TSH en el grupo de pacientes que recibieron SHT durante las 2 primeras semanas de vida (M2-M4) fue similar a lo descrito en la literatura<sup>102</sup>. En M5-M7, la supresión de TSH para el global de pacientes que recibieron SHT fue del 40%, lo cual contrasta con los datos recientemente publicados sobre una supresión de TSH del 11% para ese mismo periodo en caso de administrar dosis de T<sub>4</sub> de 4 µg/kg/día<sup>102</sup>. Además, una vez terminado el periodo inicial de suplemento combinado de hormonas y hasta el final del estudio, los niveles de T<sub>3</sub> fueron significativamente menores en el grupo SHT respecto al grupo que no recibió SHT (Fig. 26 y Tabla 24), seguramente en relación con los bajos niveles de TSH<sup>117</sup>. Todo ello nos hace pensar que la terapia combinada probablemente sea excesiva, así como que las dosis de T<sub>4</sub> administradas a nuestros pacientes no sean las más adecuadas. Queremos recalcar que, a pesar del SHT, el 79% y el 42% de los pacientes tuvieron, respectivamente, alguna determinación de T<sub>4</sub> total <6 µg/dL y T<sub>4</sub> libre <1,5 ng/dL en M2-M4 (Tabla 25). Este hallazgo podría estar en relación con la gravedad de la situación clínica<sup>25,32,50</sup> y con la supresión de TSH por administración conjunta de T<sub>3</sub>. El estudio de las formas sulfatadas de las hormonas tiroideas y de rT<sub>3</sub> hubiera permitido ahondar en el significado de los niveles tiroideos hallados, facilitando la comprensión de nuestro análisis.

Parte de nuestros pacientes recibieron suplementos de T<sub>4</sub> a 16 µg/kg/día. Esta pauta de administración de T<sub>4</sub> se emplea habitualmente para tratar a pacientes con hipotiroidismo congénito<sup>318-321</sup> y hay datos en la literatura sobre la utilización de dosis hasta de 25 µg/kg/día.<sup>93,94,99</sup> No obstante, aunque clínicamente no se han descrito signos groseros de hipertiroidismo como bocio, exoftalmus, cierre prematuro de suturas craneales o arritmias cardiacas, no podemos descartar posibles efectos sobre la temperatura corporal ni acciones deletéreas sobre el metabolismo graso/proteico o sobre el propio sistema cardiovascular, como el aumento de la FC.

Hemos observado valores de  $T_4$  libre más altos durante la primera semana de vida en los pacientes que recibieron SHT en infusión continua vs infusión en bolo iv. Esto podría hablar a favor de que la administración de SHT a lo largo del día sea más fisiológica<sup>82</sup>. De hecho, se ha publicado que tan sólo los pacientes con pauta continua de  $T_4$  a  $8\mu\text{g/kg/día}$  habrían tenido valores de  $T_4$  libre por encima del nivel mínimo establecido durante los primeros 42 días de vida<sup>102</sup>. Este hecho se explicaría en base a la estimulación de la metabolización de las hormonas tiroideas por la vía de la desyodación enzimática (**Fig. 5**) en caso de ser administrado el SHT en bolo, dando lugar incluso a niveles subóptimos de  $T_3$  en algunos tejidos<sup>121,122,322</sup>.

También se ha descrito que el valor sérico de las hormonas tiroideas es mayor cuanto mayor es la dosificación<sup>90</sup>. Nosotros observamos este efecto en M2 y M3 para los pacientes que recibieron  $T_4$  a  $16\mu\text{g/kg/día}$  en comparación a los que recibieron  $T_4$  a  $8\mu\text{g/kg/día}$ .

Los pacientes con suplemento oral de yodo fueron los que tuvieron niveles de  $T_4$  libre más adecuados en M6. El análisis del contenido de yodo en la leche (materna/artificial) ingerida y de su excreción urinaria<sup>51,323</sup> hubiera ayudado a completar la valoración del posible efecto beneficioso de su empleo.

Los pacientes que no recibieron SHT presentaron niveles de  $T_4$  libre y  $T_3$  durante las primeras 4 semanas de vida discretamente inferiores a los referidos en algunos estudios para los recién nacidos menores de 28 semanas de edad gestacional (**Fig. 7**)<sup>25,48,50</sup>. Sin embargo, en otro trabajo<sup>47</sup>, los niveles séricos de  $T_3$  en M3, M4 y M5 fueron muy concordantes comparando específicamente con el subgrupo de recién nacidos de 26-29 semanas de edad gestacional. En general, los niveles hormonales en este grupo de pacientes aumentaron en torno a la semana 6 de vida, seguramente en relación con la maduración del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo. Se cree que el mecanismo de retroalimentación que regula la liberación de TSH se desarrolla a partir de dicha semana y su patrón madurativo es similar al del feto intraútero<sup>54,56</sup>. Este hecho no se objetivó en los pacientes que recibieron SHT, ya que la supresión de la TSH no comenzó a recuperarse hasta las ocho semanas de vida (**Fig. 23 y Tabla 21**). Durante este periodo fueron superiores los valores hormonales de los pacientes que no recibieron SHT (**Fig. 23-26; Tabla 21-24**).

Como se ha comentado previamente, el grado de enfermedad de los pacientes es un factor determinante del estado tiroideo y, por tanto, puede influenciar el resultado de los niveles hormonales. Los índices de gravedad clínica utilizados más comúnmente en neonatología se autolimitan a la evaluación del estado del paciente durante las primeras 24 horas de edad postnatal<sup>324</sup>. Por ello, dado que nuestras determinaciones hormonales se realizaron a lo largo de 8 semanas, la escala utilizada para clasificar clínicamente a los pacientes en cada momento de estudio fue la de la Asociación Británica de Medicina Perinatal y de Enfermería Neonatal (**ANEXO II**)<sup>315</sup>, que ha sido empleada en otros estudios<sup>46,60</sup>. De este modo, agrupamos a toda la población en tres niveles de cuidado. No objetivamos ningún efecto de esta variable sobre los niveles hormonales tiroideos.

### 3. Estudio de la estructura y función cardíaca

Hemos estudiado de forma sistemática la evolución de la estructura y función cardíaca durante las primeras ocho semanas de vida en el RNPEB mediante ecocardiografía. Habitualmente, la valoración hemodinámica en esta población se limita a la monitorización de la FC y TA. Además, hemos explorado un parámetro nuevo de función, el FVCS, descrito en la última década por investigadores de la Universidad de Sydney<sup>235-236,238-240</sup>, considerado como un subrogado del flujo sistémico, particularmente del hemicuerpo superior. Valores bajos de FVCS se han asociado a pronóstico neurológico adverso<sup>242,245</sup>. La estimación de FVCS se ha empleado fundamentalmente para la monitorización del recién nacido durante la etapa de circulación transicional y, por tanto, los datos publicados se centran en las primeras 48 horas de vida<sup>235,238,242,250,325-329</sup> (**Tabla 10**).

La estimación del FVCS es independiente de la presencia de cortocircuitos intra o extracardíacos, lo cual hace que sea de especial interés para la evaluación del RNPEB. En nuestro protocolo de estudio el periodo de seguimiento se prolongó hasta la octava semana de vida (**Tabla 14**), siendo necesario modificar el plano descrito para la medición del diámetro de VCS<sup>235</sup>, tomando el plano subcostal (**Fig. 15A**), para evitar la superposición del pulmón derecho sobre la misma que ocurre tras los primeros días de vida en el plano paraesternal eje largo.

Desestimamos la determinación de la función diastólica ventricular por diversas razones. En el corazón del niño prematuro existen diferencias en la estructura cardíaca en función de su inmadurez caracterizadas por menor cantidad de elementos contráctiles, mayor contenido de agua, mayor relación superficie/volumen y diferente regulación del calcio citoplasmático por menor desarrollo del retículo sarcoplásmico en relación a los niños mayores o adultos<sup>330-332</sup>. Por todo ello, su estado basal es más contráctil y tiene menor distensibilidad, haciendo que el patrón de ondas de las válvulas AV sea específico. Aunque se han publicado valores de referencia para ecocardiografía-Doppler convencional<sup>229</sup>, la frecuencia cardíaca elevada del neonato hace que la onda *a* sea difícil de distinguir de la onda *e*, ya que pueden estar solapadas<sup>333</sup>. Por otro lado, estas medidas de velocidad, en presencia de conducto arterioso permeable, son más bien reflejo de la carga que de la propia función diastólica<sup>305</sup>. En la actualidad son muy recientes los estudios que avalan la utilidad del Doppler-tisular en la evaluación del recién nacido, y en especial del prematuro<sup>334</sup>, habiéndose reportado valores normales para recién nacidos a término<sup>335</sup> y datos de función ventricular en recién nacidos con hipotiroidismo congénito<sup>257</sup>. No dispusimos de software adecuado para ello durante buena parte de nuestro periodo de estudio, por lo que no se ha incluido en el análisis.

Los cambios en la estructura del corazón mediados por la acción de las hormonas tiroideas han sido descritos en la literatura<sup>184-186</sup>. Sin embargo, no hay información, basada en la investigación sistemática, sobre el estado hormonal tiroideo y la estructura y función cardíaca en esta población de alto riesgo, de modo que nuestros datos son pioneros.

Las dimensiones cardíacas fueron homogéneas en M0 para toda la población muestral (**Tabla 27**). A diferencia de otros trabajos<sup>218,219</sup>, no observamos diferencias reseñables realizando un subanálisis en función del peso, edad gestacional y sexo de los pacientes, posiblemente porque los márgenes en cuanto a edad gestacional y peso de los pacientes en nuestro estudio fueron muy estrechos. Como excepción, la PPVItD fue mayor en niñas, hallazgo que podría no ser consistente, dado que no se observó en otros momentos de estudio. Por otro lado, el porcentaje de pacientes con hipertrofia septal al nacimiento fue el esperado<sup>218</sup>.



Todas las medidas de la estructura cardíaca experimentaron un incremento significativo cuando se comparan los diámetros entre M0 y M7, que relacionamos con el crecimiento de los pacientes (**Tabla 28 y 29**). Este dato es particularmente destacable para la PPVItD y el diámetro de AI, coincidiendo con otros autores (**Tabla 8A, 8B, 9A y 9B**)<sup>218,219</sup>. Es reseñable que los diámetros del SIVtd y de PPVItD en M5 fueron menores con respecto a los ya publicados (**Tabla 9A**)<sup>219</sup>; y el DVItD fue mayor<sup>219</sup>. Sobre el último parámetro, ha podido influir que nuestros pacientes no recibieron tratamiento profiláctico para el cierre del conducto arterioso<sup>219</sup>, además de diferencias en la necesidad de asistencia respiratoria. De hecho, observamos que los pacientes con conducto arterioso permeable tuvieron mayor DVI y mayor diámetro de AI.

No se han encontrado referencias en la literatura sobre diámetros normalizados de PAVD y DVD para este grupo específico de población. Posiblemente se deba, en el caso de la PAVD, a la gran variabilidad inherente a su medida (**Tabla 29**), dado que es un diámetro muy pequeño, y a la dificultad de obtener una ventana ecográfica fiable (**Fig. 12**). Tan sólo se han publicado valores de volumen del VD durante los dos primeros días de vida, diferenciando groseramente entre recién nacidos a término y prematuros<sup>336</sup>.

Cuando comparamos las medidas de la estructura cardíaca entre grupos de intervención, no pudimos determinar diferencias en el diámetro del SIV o de la PPVI. Los estudios publicados señalan que los cambios en la masa o peso del VI son principalmente secundarios a la sobrecarga hemodinámica, y se constatan en cuadros clínicos de hipertiroidismo franco o de hipertiroidismo subclínico de al menos 6 meses de evolución<sup>184-186,337</sup>. Actualmente es un tema de especial interés en el adulto porque la hipertrofia miocárdica se considera un factor de riesgo cardiovascular<sup>338,339</sup>.

En nuestro estudio, los pacientes de la cohorte 1 o aquellos con SHT tuvieron, globalmente durante todo el seguimiento, mayor DVItD, DVItS y mayor diámetro de AI, en comparación con la cohorte 2 y los pacientes sin SHT, pese a ajustar por posibles factores de confusión como el conducto arterioso permeable (**Fig. 27**). Este hallazgo podría ser reflejo de la acción de las hormonas tiroideas sobre la función diastólica ventricular izquierda<sup>150,164,257,259</sup>, facilitando la distensibilidad de dicho ventrículo y mejorando el volumen telediastólico final de éste. No obstante, el DVItS registrado

también fue superior, por lo que la FAc fue comparable entre grupos de intervención, como se detallará más adelante.

En M0, la FC y la TAM, así como la mayoría de los parámetros de función cardíaca evaluados por ecocardiografía, fueron similares en todos los pacientes (**Tabla 30-32**). Como excepción, hallamos un mayor diámetro de UST en los pacientes sin SHT en relación a los pacientes con SHT (**Tabla 31**). Esta diferencia, siendo muy pequeña hablando en términos absolutos (0,2-0,3mm), tuvo una repercusión destacable, dado que dicho diámetro se eleva al cuadrado para la formulación del GVI (**E-8**). Consecuentemente, también detectamos diferencias basales en GVI (**Tabla 31**) y en el flujo sistémico (**Tabla 32**) entre grupos de intervención.

Analizando la UST de manera descriptiva para cada momento de estudio (**Tabla 33**), registramos, en general, mayores diámetros en la cohorte 2 respecto a la cohorte 1, con diferencias estadísticamente significativas en M4 y M6. Sin embargo, estas diferencias no fueron tales entre grupos de intervención. Aunque es posible hallar pequeñas variaciones en el diámetro aórtico en relación a cambios hemodinámicos<sup>340</sup>, la respiración, la postura del paciente e incluso a lo largo del mismo ciclo cardíaco<sup>305</sup>, no podemos descartar que las variaciones en el diámetro de UST de nuestro estudio sean secundarias a cambios involuntarios en el método de medida. Asumiendo entonces un posible error, el análisis estadístico de parámetros como el GVI o el flujo sistémico se ajustó por el valor de esta variable en los diversos momentos de estudio, además de por su situación basal. La variación del diámetro aórtico es la principal limitación para calcular el gasto cardíaco mediante ecocardiografía (**E-8**) (**Fig. 13**); no obstante, dicho error se minimiza cuando las mediciones son realizadas siempre por un mismo observador (variabilidad intraobservador 10% vs variabilidad interobservador 20%)<sup>341</sup>.

También hemos observado diferencias basales (M0) en el diámetro mínimo de VCS entre grupos de intervención, pero dicha diferencia se corrigió al ajustar por la situación basal en los análisis posteriores.

En relación a la evolución de los parámetros hemodinámicos a lo largo del periodo de seguimiento, observamos que los pacientes que recibieron SHT tuvieron una FC superior a los que no recibieron SHT durante las dos primeras semanas de vida, con

descenso posterior a valores similares entre grupos coincidiendo con el cese de la administración hormonal combinada (**Fig. 28**). Es más, un 12,3% de registros en pacientes con SHT mostraron FC superior a 180 latidos/min frente al 3,3% de los pacientes sin SHT. El rango de normalidad de FC en el recién nacido sano es muy amplio<sup>342</sup> y la variabilidad del ritmo sinusal, o arritmia sinusal, es más acentuada en el pretérmino. Nuestro registro de la FC se efectuó durante la realización del estudio ecocardiográfico, lo cual puede alterar su valor real debido a la manipulación.

La TAM aumentó de manera significativa a lo largo del periodo de estudio pero sin diferencias entre grupos de intervención (**Fig. 28**). El incremento gradual de la TAM en el tiempo parece estar en relación con el peso al nacimiento, la edad gestacional y la edad postnatal<sup>343-347</sup>. El mecanismo por el que se produce se desconoce, aunque se cree que puede tener un origen multifactorial debido a cambios en la regulación hormonal y paracrina, que afectan al tono y a la reactividad vascular<sup>348-350</sup>, maduración funcional de la musculatura lisa vascular<sup>351,352</sup> y adaptación del miocardio al aumento súbito de resistencia vascular tras el parto<sup>353</sup>. Como posible factor de confusión<sup>347</sup> cabe reseñar que la toma de TAM se realizó tanto por métodos invasivos como no invasivos. El registro no invasivo de TA se determinó por técnica oscilométrica y con la colocación del manguito en diferentes extremidades, lo cual podría dar lugar a pequeñas variaciones en la medición entre pacientes y/o momentos de estudio.

El GVD y el GVI miden el flujo en el tronco principal de la arteria pulmonar y en la aorta ascendente, respectivamente (**Fig. 13 y 14**). Los valores normales oscilan entre 150 y 300 ml/kg/min, considerándose especialmente patológicos los inferiores a 100ml/kg/min<sup>222,223,305</sup>. Se ha descrito un incremento del gasto cardíaco de entre un 5 y un 27% durante la primera semana de vida<sup>354,355</sup>. Posteriormente, durante el primer año de vida, se conoce que el gasto ventricular indexado por el peso o la superficie corporal se mantiene relativamente constante, puesto que la IVT aórtica es similar y el incremento del área vascular es proporcional al tamaño del paciente. Sin embargo, estos datos de referencia publicados en la década de los 80 se registraron en pacientes sanos nacidos a término sin cortocircuitos remanentes de la circulación fetal. Las publicaciones posteriores se han centrado prioritariamente en el periodo de adaptación circulatoria postnatal precoz<sup>236,238-240, 242,245,248,250</sup>.

Nuestros datos ofrecen valores medios de gasto cardiaco que superan los 300ml/kg/min a partir de M2 (**Fig. 25**). En el caso del GVD, observamos valores especialmente altos, hallazgo que se justifica porque el diámetro del anillo valvular pulmonar medido fue generalmente superior al de la UST aórtica (**Fig. 13-14, Tabla 31**). Esto es así porque las cavidades derechas son las predominantes durante la vida fetal y porque los pacientes con cortocircuitos importantes simultáneos a nivel auricular y ductal tienen valores superiores de GVD respecto al GVI<sup>240</sup>.

En general, tanto el GVD como el GVI aumentaron durante los primeros días de vida para posteriormente descender ligeramente (**Fig. 29**). Observamos datos reseñables en la comparación entre grupos de intervención. Los pacientes que recibieron SHT tuvieron mayor GVD en M3, seguramente secundario al aumento de FC ya que ambas variables describen en el tiempo una curva muy similar (**Fig. 28A y 29A**). Este aumento de la FC es el método más efectivo para elevar el gasto cardiaco en el RNPEB, dada la limitación de la reserva contráctil del miocardio inmaduro<sup>330,332</sup>.

La evolución del GVI fue diferente en la segunda mitad del estudio, con valores inferiores para los pacientes que recibieron SHT (**Fig. 28B**). Dado que el gasto cardiaco es el producto del volumen eyectado por la FC (**E-8**), el mantenimiento de similar GVI entre grupos de intervención durante la primera quincena de vida nos hace pensar que los pacientes que recibieron SHT tuvieron menor volumen de eyección ventricular izquierdo por latido.

La estimación del FVCS ofrece ventajas respecto al GVD y el GVI porque es independiente de la presencia de cortocircuitos intra y extracardiacos. Si bien no ha sido validada mediante métodos invasivos, a diferencia del GVI<sup>221</sup>, se ha contrastado con el estudio del GVI por ecocardiografía-Doppler en pacientes sin los cortocircuitos propios de la circulación transicional<sup>235</sup>, y son muy recientes los estudios que correlacionan la medición ecográfica del FVCS con la realizada por resonancia magnética<sup>356,357</sup>. Es técnicamente más compleja de analizar porque el patrón de flujo venoso puede ser pleomórfico -especialmente en los pacientes con respiración espontánea-, puede tener un componente negativo por la onda retrógrada de contracción auricular y por las dificultades inherentes a la medición del diámetro de VCS previamente comentadas<sup>305</sup>. Los valores normales publicados oscilan entre 40 y 120 ml/kg/min<sup>305</sup> y han sido

detallados por edad gestacional en **Tabla 10**<sup>235</sup>. Estos valores hacen referencia a las primeras 48 horas, periodo durante el cual existe ventana ecográfica para la medición del diámetro de cava en eje paraesternal largo y por tanto, no son del todo aplicables a nuestro trabajo.

El FVCS fue incrementándose gradualmente durante las tres primeras semanas de vida en toda la población, siendo las cifras globalmente superiores a las previamente reseñadas. Aumentó de manera más rápida y elevada en los pacientes que recibieron SHT respecto a los que no lo recibieron, para después descender e incluso ser inferior en M6-M7 (**Fig. 30A**). Este es el primer estudio sobre la estimación del FVCS más allá del periodo de adaptación postnatal precoz, introduciendo como variante la medición del diámetro transversal de la VCS desde plano subcostal en eje sagital o el denominado “eje de cavas” (**Fig. 15**). La posible relación con los parámetros de perfusión cerebral se expone posteriormente.

A partir de la relación entre la TAM y el FVCS derivamos la RVHS. Este parámetro ha sido empleado para evaluar los efectos de las diversas modalidades de asistencia respiratoria sobre el flujo sistémico<sup>248</sup>. En el análisis estadístico de la varianza mediante modelos mixtos, se observaron diferencias en su valor basal (M0) entre grupos de intervención (**Fig. 30B**) no detectadas en el estudio descriptivo (**Tabla 31**). La RVHS fue discretamente superior en los pacientes que recibieron SHT en los momentos finales del estudio, pero sin diferencias estadísticamente significativas, seguramente en relación con el menor FVCS observado en dicho grupo una vez finalizado el SHT.

Observamos un incremento gradual de la FAc que alcanzó la significación estadística respecto al valor basal (M0) a partir de la segunda quincena de vida (**Fig. 31A**). Como hemos comentado, este parámetro refleja exclusivamente el movimiento anteroposterior de la pared ventricular izquierda, llevado a cabo por las fibras circunferenciales del corazón (**Fig. 12**), habiéndose reportado valores que oscilan entre 28-44%<sup>296</sup>. Durante la circulación transicional, especialmente en el RNPEB, su medición conlleva algunos problemas, puesto que la pared anterior del VI se mueve relativamente poco y el SIV está aplanado<sup>227</sup>. Por tanto, las derivaciones por Modo-M en plano anteroposterior infraestiman la contractilidad cardiaca real. Es difícil precisar la duración de este periodo en el RNPEB, pero podría haber influido en las variaciones

de FAc que observamos en la población de estudio a lo largo de nuestro seguimiento (**Fig. 31A**).

Los mejores métodos para estimar la presión pulmonar en el neonato se realizan mediante la aplicación de la fórmula de *Bernouille* modificada al *jet* de IT y al cortocircuito ductal<sup>303</sup> (**E-14 y E-15**, respectivamente). No detectamos ningún paciente con presión pulmonar suprasistémica (**Fig. 31B**). Los patrones de flujo a nivel ductal fueron bidireccionales o puros izquierda-derecha. El descenso de PP/PS en M2 fue mayor en los pacientes que recibieron SHT, probablemente en relación con un posible efecto vasodilatador sobre la musculatura lisa del lecho vascular pulmonar. De hecho no observamos diferencias entre grupos de intervención en relación a la gravedad de la situación cardiorrespiratoria en las primeras horas de vida, definida por la necesidad de asistencia respiratoria, tratamiento con surfactante, uso de inotrópicos o signos de infección precoz (**Tabla 16**).

Las curvas de flujo pulmonar y sistémico (**Fig. 32**) describieron un patrón similar al observado para el GVD y el GVI (**Fig. 29**), respectivamente, lo cual da mayor consistencia a nuestros hallazgos. La relación Qp/Qs fue superior a 1 en toda la población de estudio (**Fig. 33A**). Esta diferencia relativa a favor del flujo pulmonar posiblemente se explique por la existencia de foramen oval permeable y por el predominio del tamaño arterial pulmonar frente al aórtico, descrito anteriormente, pese a realizar la medición del calibre aórtico en la UST.

La RVST en los pacientes que no recibieron SHT mantuvo valores similares a los basales durante las primeras semanas de vida (**Fig. 33B**), a expensas de un aumento gradual simultáneo de la TAM y el flujo sistémico (**Fig. 28B y 32B**, respectivamente). Esta tendencia ya ha sido descrita en una publicación previa en neonatos sanos a término<sup>354</sup>. No obstante, en los pacientes que recibieron SHT observamos mayor vasodilatación inicial, relacionado con mayor incremento relativo del flujo sistémico (**Fig. 32B**). En la segunda mitad del estudio, esta tendencia se invirtió en ambos grupos sin diferencias (**Fig. 33B**).

Nuestra forma simplificada de estimar la RVST tiene ciertas limitaciones. En general, la resistencia vascular se regula fundamentalmente por el diámetro de las

pequeñas arterias y arteriolas. En el RNPEB los vasos prearteriolares, que en adulto son propiamente de conducción, juegan un papel relevante debido a su pequeño tamaño (**E-20**). Al no contar con la monitorización invasiva de la presión venosa central en todos los casos, no pudimos estimar específicamente la resistencia vascular sistémica arteriolar. Por otro lado, no se analizó la viscosidad sanguínea<sup>354</sup>, aunque sí el hematocrito.

**Resistencia vascular (RV), Ley de Poiseuille:**

$$RV = \frac{8 \cdot \text{longitud del vaso} \cdot \text{viscosidad}}{\pi \cdot \text{radio del vaso}^4}$$

**E-20**

En resumen, observamos que, en el análisis intragrupo de los pacientes que recibieron SHT, los parámetros de valoración hemodinámica -FC, GVD, FVCS, flujo pulmonar, flujo sistémico y Qp/Qs- tuvieron un comportamiento en dos fases, siendo sus valores más elevados durante las 2 primeras semanas de vida en relación a los momentos de estudio posteriores (**Fig. 28-33**). Lo mismo, pero en sentido contrario, ocurrió con la RVST (**Fig. 33B**). Debemos recordar que, precisamente es entre M0 y M4 cuando estos pacientes estuvieron recibiendo suplemento combinado de hormonas tiroideas (**Tabla 13 y 14**). Además, en comparación a los pacientes sin SHT, los pacientes que recibieron SHT presentaron mayor FC, GVD, flujo pulmonar y Qp/Qs durante los días iniciales de seguimiento (**Fig. 28A, 29A, 32A y 33A**), y mostraron un descenso más rápido de la presión pulmonar (**Fig. 31B**). El GVI aumentó inicialmente de modo similar para toda la población, pero fue inferior en M5-M6 en pacientes que recibieron SHT (**Fig. 29B**). Es interesante destacar que la disminución del GVI en el grupo con SHT coincidió con niveles de TSH, T<sub>4</sub> total y T<sub>3</sub> inferiores a los del grupo sin SHT (**Fig. 23, 24 y 26; Tabla 21, 22 y 24**). Por tanto, apreciamos que las variaciones en el tiempo de los parámetros hemodinámicos siguieron una tendencia similar al curso evolutivo de los niveles séricos hormonales, por ello investigamos la relación directa entre ellos, como discutiremos más adelante.

En cuanto al ajuste de posibles factores de confusión sobre las variables de función cardíaca, comprobamos que el tipo de ventilación afectó significativamente a la

función cardíaca (**Fig. 34**). Los pacientes en VAFO tuvieron menor GVD y FVCS, reflejando mayor dificultad al retorno venoso, posiblemente en relación con la gravedad de la enfermedad pulmonar y los niveles de presión empleados en la vía aérea<sup>245,249,252</sup>. Además, la RVHS fue mayor en pacientes con VAFO respecto a los que precisaron ventilación convencional al igual que en otros estudios<sup>248</sup>. Las modificaciones hemodinámicas secundarias a la asistencia respiratoria tienen relevancia por la asociación entre el bajo FVCS durante el primer día de vida y el riesgo de aparición de hemorragia peri/intraventricular tardía en el prematuro previamente reportada<sup>245</sup>. La presión pulmonar, definida como la razón PP/PS, también fue superior en los pacientes con ventilación mecánica. De igual modo, en los pacientes con mayor PP/PS observamos un índice de inotrópicos más elevado. Todos estos hechos pueden ser un reflejo de la mayor gravedad del cuadro clínico, o ser el resultado de la intervención -uso de ventilación mecánica- sobre el estado hemodinámico.

Los pacientes con conducto arterioso hemodinámicamente significativo presentaron puntualmente mayor GVI, en concordancia con la sobrecarga de volumen que este cortocircuito provoca sobre las cavidades izquierdas del corazón. Algunos autores han pretendido establecer criterios de severidad del conducto arterioso en función de dicho parámetro<sup>225</sup>.

Finalmente, la infusión iv de fluidos se correlacionó positivamente con la FAc, poniendo de manifiesto la interferencia de los cambios en la carga hemodinámica sobre este parámetro.

#### 4. Estudio de la perfusión y oxigenación cerebral

El estudio del estado de perfusión/saturación de oxígeno organo-selectivo mediante una técnica no invasiva, como NIR-SRS, es de especial interés para el investigador, ya que permite la monitorización continua a lo largo del tiempo con buena reproducibilidad<sup>358,359</sup>. La posibilidad de estimar la saturación tisular de oxígeno y derivar el consumo del mismo es especialmente relevante como complemento a la evaluación hemodinámica del paciente por ecocardiografía. Limitaciones técnicas hicieron que el uso de NIR-SRS quedara restringido a la Fase 1 del estudio (**Tabla 34**). Al igual que con la ecocardiografía funcional, la mayoría de los estudios de



hemodinámica cerebral se centralizan en el periodo de adaptación postnatal precoz<sup>268, 273,275-276</sup>. Los resultados de nuestro estudio aportan los primeros datos sobre el perfil evolutivo de TOI y EFO en RNPEB a lo largo de las primeras 8 semanas de vida.

El valor medio de TOI en M0 se correspondió con los datos publicados en pacientes prematuros de entre 26 y 29 semanas de edad postconcepcional<sup>360,361</sup>. Nuestra población fue homogénea en cuanto a la determinación basal de TOI y EFO en la comparación entre cohortes/grupos de intervención (**Tabla 35**).

En RNPEB se ha descrito un incremento gradual de TOI durante los primeros 3 días de vida en posible relación con el aumento del flujo sanguíneo cerebral<sup>360,361</sup>, hallazgo que no hemos podido corroborar en nuestro trabajo, donde TOI se mantiene estable entre M0 y M2 (**Fig. 35**). A la semana de vida detectamos un descenso significativo de TOI y un aumento de EFO para toda la población de estudio. Este hecho posiblemente indique un aumento de la actividad metabólica con independencia del flujo sanguíneo cerebral en dicho momento de estudio. Hipotizamos que pudiera estar en relación con diversos factores como cambios en el ciclo vigilia-sueño. Más allá de ese periodo, observamos comportamientos distintos según el grupo de intervención. Así, los pacientes que recibieron SHT presentaron valores de TOI más bajos y mayor EFO que los pacientes que no recibieron SHT, con diferencias estadísticamente significativas en M4 (**Fig. 35**). Este hallazgo coincide con la estimación ecocardiográfica de un flujo sistémico menor en M4 en los pacientes con SHT (**Fig. 32**). Interpretamos que podría existir una restricción del flujo sanguíneo hacia el hemicuerpo superior con aumento secundario de la extracción de oxígeno a nivel tisular cerebral, pero la tendencia del FVCS estimada durante dicho periodo no descendió de manera significativa, lo cual habla a favor de una redistribución del flujo sanguíneo para satisfacer la demanda metabólica incrementada.

## 5. Estudio de los efectos agudos de la administración de hormonas tiroideas

El RNEBP es especialmente vulnerable desde el punto de vista hemodinámico durante las primeras 48 horas de vida. Es en este periodo cuando la inestabilidad hemodinámica sistémica<sup>242,245</sup> y organo-selectiva cerebral<sup>362</sup> se ha relacionado con variables de resultado adverso. Por ello, nos propusimos explorar los efectos agudos de la administración de hormonas tiroideas con el objeto de detectar eventuales cambios hemodinámicos inducidos por dicho suplemento de modo inmediato o en un breve periodo de tiempo.

El retardo del estudio en M0 respecto al nacimiento vino condicionado por la necesidad de contactar y solicitar consentimiento informado a los responsables legales de los pacientes, siendo la edad media en M0 superior a 12 horas. Así entendemos la anecdótica presencia de bajo flujo sistémico, típico del periodo de circulación transicional del RNPEB, en nuestra población de estudio. Además, un 30% de los pacientes estuvieron recibiendo medicación inotrópica en M0 (**Tabla 16**), lo cual sea posiblemente otro factor determinante. En este análisis tuvimos en cuenta la edad postnatal en el momento del estudio así como el tiempo transcurrido desde el inicio de la intervención y la evaluación. Por protocolo, estos hallazgos no pudieron contrastarse con los niveles séricos de hormonas tiroideas.

El GVD y GVI en los pacientes con SHT aumentaron de manera significativa con respecto a su medida basal y en relación también a los pacientes sin SHT (**Fig. 36**). Este incremento fue a expensas del aumento del volumen de eyección ventricular, dado que no se constató un remarcable efecto cronotrópico positivo. La importancia de la regulación del gasto cardiaco mediante este mecanismo forma parte del proceso normal de adaptación en los momentos iniciales tras el parto<sup>354,363</sup>. Sin embargo, nuestro hallazgo en los pacientes que recibieron SHT supone un cambio real respecto a la adaptación fisiológica, teniendo en consideración que el GVD y el GVI no se modificaron en los pacientes que no recibieron SHT. Al igual que ocurría en el estudio evolutivo de los parámetros hemodinámicos (**Fig. 29**), el GVD fue superior al GVI. La justificación podría residir en que todos los pacientes tenían foramen oval permeable

con cortocircuito mayoritario izquierda-derecha, así como mayor diámetro del anillo valvular pulmonar en relación al aórtico, por la predominancia del VD durante el periodo fetal.

El FVCS también aumentó durante estas primeras horas de vida, pero de forma homogénea para toda la población. Consecuentemente, la RVHS descendió con un patrón en espejo (**Fig. 37**). Con este dato, entendemos que hubo un incremento del flujo sanguíneo cerebral controlado por mecanismos de regulación propios que lo protegen de las variaciones en el flujo sistémico<sup>242</sup>.

La ausencia de cambios significativos en la FAc, tanto en el tiempo como entre grupos de intervención (**Fig. 38A**), en contraposición a los datos objetivados en el GVI (**Fig. 36B**) hace que dudemos de la consistencia de este parámetro para la correcta evaluación del volumen y la contractilidad ventricular izquierda<sup>305</sup>.

En los pacientes que recibieron SHT observamos una tendencia hacia la disminución de la presión pulmonar en el tiempo (**Fig. 38B**).

Al igual que el GVD y el GVI, el flujo pulmonar y el flujo sistémico aumentaron de modo significativo en los pacientes que recibieron SHT (**Fig. 39**). En consecuencia, la RVST disminuyó en las primeras horas tras la administración de SHT (**Fig. 40B**). Estos cambios en cuanto al gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica se corresponden con lo que se conoce acerca de la fisiología de las hormonas tiroideas en el sistema cardiovascular (**Fig. 9**)<sup>163</sup>. También coinciden nuestros datos con los efectos reportados en ensayos clínicos donde se emplea T<sub>3</sub> en el manejo terapéutico de la cardiopatía isquémica durante las primeras horas tras cirugía de reperfusión miocárdica electiva<sup>145,146,149</sup>. En dichos estudios, la evaluación hemodinámica se realizó por métodos invasivos (catéter de *Swan-Ganz*) objetivándose una mejoría del índice cardíaco así como reducción de la resistencia vascular sistémica, dependiente de la función miocárdica prequirúrgica del paciente. El incremento observado del índice cardíaco se justificó por el aumento del volumen-latido, dado que no se encontraron diferencias en la FC entre grupos<sup>145,146,149</sup>. Como señalábamos en el caso del gasto cardíaco, posiblemente esta sea la explicación a los cambios agudos observados en nuestros pacientes.

No podemos inferir datos acerca de la acción molecular de las hormonas tiroideas sobre el sistema cardiovascular, pero la rapidez con la que se establecen dichos efectos indica la participación de mecanismos no genómicos o extranucleares<sup>180,364</sup>. En este sentido, estudios experimentales han demostrado mejoría de la contractilidad miocárdica<sup>365</sup>, con optimización de la función mitocondrial, aumentando el metabolismo aeróbico, la síntesis de fosfatos de alta energía en miocardio y la reducción tisular del ácido láctico<sup>366</sup>. También podría ser importante la potenciación del efecto agonista adrenérgico  $\beta$ , inducido por moléculas de origen endógeno o farmacológico<sup>163,367</sup>. Igualmente, se conoce que  $T_3$  produce la relajación directa del músculo liso de la pared vascular<sup>187</sup>.

El Qp/Qs se mantuvo constante para toda la población de estudio, con valores medios entorno a 1,5 por la persistencia de cortocircuitos intra y extracardiacos característicos de la circulación transicional (**Fig. 40A**).

En resumen, la administración de SHT al RNPEB parece ejercer un efecto agudo sobre el gasto cardíaco y flujo sistémico. Dicho efecto, observado en este grupo reducido de pacientes, debería corroborarse mediante estudios con diseño apropiado que incluyan variables de resultado relevantes, antes de considerar el SHT como una estrategia de manejo cardiovascular en el paciente neonatal crítico<sup>147,149,368</sup>.

No objetivamos cambios significativos sobre los parámetros de perfusión/oxigenación cerebral entre M0 y M1, considerando tanto el efecto tiempo como la intervención (SHT). Desglosando más detenidamente nuestros datos, observamos diferencias relacionadas con la forma de administración del SHT (**Fig. 41**). De este modo, los pacientes que recibieron SHT en infusión continua mostraron incrementos significativos del volumen  $-\Delta VSC-$ , flujo sanguíneo cerebral  $-\Delta HbD-$  y FC respecto a la situación global en M0. Sin embargo, TOI descendió acompañado de un incremento paralelo en EFO (**Fig. 42**). Estos cambios pueden interpretarse como un aumento de perfusión tisular asociado a una mayor actividad metabólica, con el correspondiente incremento en el consumo de oxígeno. En el resto de subgrupos con los que se comparó, -pacientes que recibieron SHT en bolo, yodo oral o placebo-, no se hallaron diferencias.

Nuestros hallazgos sugieren que el modo de administración de SHT influye en la acción fisiológica de las hormonas tiroideas. Algunos autores han observado que el empleo de SHT en bolo podría aumentar la metabolización de las hormonas tiroideas por la vía de la desyodación enzimática (**Fig. 5**), dando incluso lugar a niveles subóptimos de  $T_3$  en algunos tejidos<sup>121,122,322</sup>, pudiendo ser esta la explicación de nuestros hallazgos. Por otro lado, aunque no disponemos de valores hormonales en M1, sabemos que el nivel de  $T_4$  libre fue mayor a los 3 y 7 días de vida en los pacientes que recibieron SHT en infusión continua respecto a los que la recibieron en bolo, por lo que podríamos especular acerca de una tendencia similar en M1. Estudios experimentales en animales adultos estiman que hasta el 80% de la  $T_3$  unida a TR nucleares se produce localmente por la acción de D2<sup>369</sup>; además, únicamente la  $T_4$  es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica durante el periodo fetal<sup>370</sup>. Suponiendo que en nuestro estudio, los RNPEB que recibieron SHT en infusión continua tuvieran mayor nivel de  $T_3$  en el tejido cerebral que los pacientes sin SHT o con SHT administrado en bolo, entenderíamos que tuviesen igualmente mayor tasa metabólica tisular y, secundariamente, mayor EFO y menor TOI.

Globalmente, hemos objetivado cómo la administración de SHT se ha relacionado con mayor velocidad de ascenso del flujo sistémico en las primeras horas de vida respecto a los pacientes sin SHT. En cambio, en el cerebro el flujo se regula de manera específica puesto que no hallamos diferencias en la evolución del subrogado, el FVCS, que aumentó con independencia del grupo de intervención. Cuando analizamos directamente la oxigenación tisular cerebral, observamos que el modo de administración del SHT parece afectar a la fisiología hormonal, pues únicamente los pacientes que recibieron SHT en infusión continua mostraron signos que podrían derivarse del aumento de la perfusión cerebral (mayor  $\Delta VSC$  y  $\Delta HbD$ ) y de la demanda metabólica (disminución de TOI y aumento de EFO) mediados por la acción tiroidea.

## 6. Impacto de los niveles hormonales tiroideos en la hemodinámica sistémica

Hemos observado cómo existen similitudes a grandes rasgos entre las curvas de los niveles séricos de hormonas tiroideas y los parámetros hemodinámicos estimados mediante ecocardiografía. En general, los pacientes que recibieron SHT tuvieron un patrón diferenciado en dos fases, cada una de ellas correspondiendo, respectivamente, a la primera y segunda mitad de los momentos de estudio. En cambio, los pacientes que no recibieron SHT tuvieron patrones de cambio más graduales y continuos en el tiempo. Para describir mejor este posible efecto, confrontamos de forma directa cada uno de los niveles hormonales tiroideos con todos los parámetros correspondientes de la hemodinámica sistémica. El resultado obtenido constató la presencia de numerosas e interesantes interrelaciones.

Analizamos la eventual asociación entre los niveles plasmáticos de las diferentes hormonas tiroideas y los parámetros estructurales cardíacos en los diferentes momentos de estudio (**Tabla 36**). Hemos de tener presente que la determinación de los diámetros de la estructura cardíaca por ecocardiografía modo-M es limitada en su precisión cuando se evalúan pacientes de peso inferior a 1000g dentro del periodo correspondiente a las primeras 8 semanas de edad postnatal.

En nuestra serie, el número de pacientes que inicialmente mostraron una relación entre SVI y PPVI patológica fue similar al descrito<sup>218</sup>; progresivamente, dicho cociente fue disminuyendo. Sin embargo, objetivamos una asociación positiva entre el nivel sérico de T<sub>4</sub> total y el diámetro del SVIt<sub>d</sub>; en el caso de T<sub>3</sub>, observamos una tendencia del mismo signo si bien no fue estadísticamente significativa. El hipertiroidismo se ha relacionado con el desarrollo de hipertrofia miocárdica concéntrica, secundaria fundamentalmente al aumento de carga hemodinámica impuesta por dicho estado (**Fig. 9**)<sup>184,186</sup>.

La asociación negativa de T<sub>3</sub> con DVIIt<sub>d</sub> (**Tabla 36**) podría ser consecuencia del acortamiento de la duración del ciclo cardíaco, y por tanto, de la disminución del tiempo de llenado ventricular, por efecto modulador de las hormonas tiroideas sobre la FC<sup>163,173</sup>.

La acción de las hormonas tiroideas sobre el control de la FC es un hecho ampliamente descrito y que hemos podido constatar en nuestro estudio, en relación concretamente con los niveles de T<sub>4</sub> libre y T<sub>3</sub> (**Tabla 37**). La taquicardia en reposo puede ser uno de los signos clave en la exploración del paciente hipertiroideo<sup>166</sup>. A nivel molecular actúan sobre las corrientes de repolarización miocitarias, regulando la duración del potencial de acción<sup>174,175,177</sup>, y sobre la expresión de genes relacionados con la actividad marcapasos del corazón<sup>176</sup>.

Aunque el análisis de la TAM en el tiempo, comparando entre grupos de intervención, no arrojó diferencias significativas (**Fig. 28B**), objetivamos una asociación directa entre los niveles de T<sub>4</sub> total y la TAM (**Tabla 37**). Sabemos que las hormonas tiroideas inducen el descenso de la resistencia vascular a nivel de las arteriolas periféricas<sup>371</sup> facilitando el descenso de la TA diastólica. Sin embargo, también favorecen el aumento del volumen sanguíneo y la precarga, posiblemente siendo ésta la explicación a nuestro hallazgo. Así, en el hipertiroidismo, es característica la elevación del componente sistólico de la TA, que también se ha relacionado con el aumento de la rigidez de la pared vascular<sup>163,198</sup>.

La hormona que mostró una relación más consistente con los parámetros ecocardiográficos fue la T<sub>3</sub> (**Tabla 38 y 39**). Así lo avala su relación directa con GVD, GVI, FVCS y con las estimaciones para conocer el flujo sistémico y pulmonar real, e inversa con la RVST y la RVHS. El corazón depende en gran medida de los niveles de esta hormona en sangre y de su transporte intracelular dado que las desyodasas carecen de actividad relevante en el miocardiocito<sup>167,372</sup>. Su acción característica sobre el sistema cardiovascular consiste en la disminución de las resistencias vasculares y la postcarga con aumento del volumen sanguíneo y la precarga, contribuyendo al aumento del gasto cardíaco<sup>163</sup> (**Fig. 9**), como hemos constatado en nuestro estudio.

Los niveles de T<sub>4</sub> total y T<sub>4</sub> libre se correlacionaron inversamente con la presión pulmonar (**Tabla 38**). De nuestros datos deducimos que, en el periodo neonatal, las hormonas tiroideas actuarían facilitando la disminución de la resistencia vascular también a nivel de las arteriolas pulmonares. En el adulto, existe controversia sobre los efectos de las hormonas tiroideas en el territorio vascular pulmonar, puesto que se ha descrito hipertensión pulmonar en todo el espectro de la disfunción tiroidea<sup>197,204</sup>. La

asociación negativa que hemos observado entre el nivel de  $T_4$  total y  $T_3$  con DVD (Tabla 36) apoyaría lo anterior, ya que el descenso de la presión pulmonar condiciona que el VD pierda poco a poco la predominancia característica del periodo fetal.

No hemos observado ninguna correlación entre los niveles hormonales y la FAc (Tabla 38). Este parámetro tiene un uso muy extendido y ha sido empleado con éxito en la valoración de la función cardiaca de pacientes con hipotiroidismo congénito en periodo neonatal<sup>256,257</sup>. Quizá su utilización en los RNPEB pierda precisión debido a su pequeño tamaño, menor grado de severidad de la disfunción tiroidea, así como por la mayor duración de los cambios circulatorios específicos relativos a la etapa transicional, que influye de manera decisiva sobre la estructura y forma del corazón.

## 7. Impacto de los niveles hormonales sobre la perfusión/oxigenación cerebral

Hemos observado una asociación cercana a la significación entre los niveles séricos de  $T_4$  libre y los parámetros de entrega y consumo de oxígeno a nivel cerebral. Así, observamos una relación positiva de  $T_4$  libre con TOI y negativa con EFO. Los niveles séricos de  $T_3$  no se asociaron a dichos parámetros.

Únicamente la  $T_3$  que se produce a nivel local por acción de las desyodasas actúa en el tejido cerebral. Estudios experimentales demuestran que la administración materna de  $T_3$  aumenta la concentración de dicha hormona en todos los tejidos fetales a excepción del cerebro, en tanto que la administración de  $T_4$  consigue incrementos similares de los niveles de  $T_3$  en todos los tejidos fetales<sup>370</sup>. Debemos recordar que la homeostasis de  $T_3$  en el tejido cerebral se mantiene en un margen estrecho mediante mecanismos complejos regulados por la actividad de las enzimas desyodasas y los transportadores hormonales tiroideos<sup>13</sup>. La expresión principal de D2 en el cerebro es a nivel de células gliales, los tanocitos y astrocitos<sup>373</sup>. Los tanocitos son las células ependimarias localizadas en el tercer ventrículo<sup>374</sup> que producen la síntesis de  $T_3$  a partir de  $T_4$  del líquido cerebroespinal, y podría regular la síntesis de TRH-TSH. La D2, de localización astrocitaria, regularía el uso de  $T_3$  por las células neuronales adyacentes. A su vez, la expresión neuronal de D3 propiciaría la degradación de  $T_3$  en diyodotironina, que es un metabolito inactivo. Por otro lado, sabemos que existen transportadores celulares de las



hormonas tiroideas que juegan un papel importante<sup>11,12</sup>. Se han identificado numerosas entidades moleculares que podrían actuar como dichos transportadores<sup>375</sup>. Las principales familias son tres: los polipéptidos que transportan aniones orgánicos (*organic anion-transporting polypeptides*, OATP), los transportadores de L-aminoácidos y los MCT. Entre los numerosos miembros de la familia OATP, en el cerebro humano se ha determinado principalmente OATP-F<sup>376</sup> y en el murino OATP14<sup>377</sup>. OATP14 se localiza en el borde de las células endoteliales de los capilares cerebrales y en el plexo coroideo. OATP-F/OATP14 transportan T<sub>4</sub> y rT<sub>3</sub> de manera más eficiente que T<sub>3</sub> y podrían estar implicados en el paso de T<sub>4</sub> por la barrera hematoencefálica y plexo coroideo, así como en el aclaramiento cerebral de rT<sub>3</sub>. La barrera hematoencefálica es la principal vía de distribución de hormonas tiroideas al cerebro, facilitando la captación de T<sub>4</sub> por los astrocitos. El paso de hormonas tiroideas por el plexo coroideo al líquido cerebroespinal alcanza una difusión limitada al parénquima, pero permitiría la llegada de T<sub>4</sub> a los tanocitos y su consiguiente producción de T<sub>3</sub>. En cambio, MCT8 estaría involucrado en la captación de la T<sub>3</sub> producida por los astrocitos a nivel neuronal.

## 8. Relación entre los parámetros de función cardiaca y la perfusión/oxigenación cerebral

La ausencia de asociaciones entre los estudios de función cardiaca y los de perfusión/oxigenación en este estudio posiblemente sea multifactorial. Podríamos argumentar, en primer lugar, la presencia de una autorregulación del flujo sanguíneo madura, ajustando la demanda de oxígeno y nutrientes a la exigencia metabólica. Esta última depende, a su vez, del estado de vigilia-sueño, así como de factores metabólicos, entre otros. En segundo lugar, la diferente disponibilidad del T<sub>3</sub> en cada tejido hace probable que los hallazgos observados en el sistema cardiovascular y cerebro sean dispares. Por último, es conveniente ampliar el número de pacientes evaluados conjuntamente con ambas metodologías.

## 9. Conflicto de intereses

No ha existido financiación específicamente destinada al desarrollo de esta tesis doctoral.

## **CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

---

- I. La administración de suplemento hormonal tiroideo a las dosis utilizadas en este estudio al recién nacido de peso extremadamente bajo produce supresión de TSH. Esta supresión es especialmente notable durante la administración simultánea de  $T_4$  y  $T_3$ . Además, dicho suplemento interfiere con la recuperación fisiológica de los niveles séricos de  $T_4$  total y  $T_3$ , que acontece con la maduración del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo alrededor de la sexta semana de vida.
- II. La forma de administración del suplemento hormonal tiroideo, en bolo o infusión continua, tiene efectos sobre los niveles séricos y la fisiología hormonal.
- III. Hemos observado un aumento paulatino de las dimensiones cardíacas durante las primeras ocho semanas de vida posiblemente en relación con el crecimiento del recién nacido.
- IV. En los pacientes que recibieron suplemento hormonal tiroideo hubo un incremento significativo de la frecuencia cardíaca durante la primera semana de vida.
- V. Los pacientes que recibieron suplemento hormonal tiroideo presentaron un incremento significativo de las principales variables de gasto cardíaco durante dicho periodo así como una disminución de la resistencia vascular sistémica total. Este perfil observado en los parámetros de gastocárdaco se corrobora con el análisis corregido del flujo pulmonar y sistémico en los pacientes con cortocircuito significativo a nivel atrial o ductal.
- VI. El flujo en vena cava superior, considerado como un surrogado del flujo sistémico particularmente del hemicuerpo superior, mostró un incremento

durante las tres primeras semanas de vida globalmente en toda la población de estudio.

- VII. Las variaciones observadas en los parámetros hemodinámicos a lo largo del periodo de estudio siguieron la misma tendencia que el curso evolutivo de los niveles séricos de las hormonas tiroideas.
- VIII. El uso y tipo de ventilación mecánica fue el parámetro más determinante en el ajuste de los factores de confusión sobre las variables de función cardiaca.
- IX. Hemos observado un comportamiento homogéneo en el patrón de entrega y consumo de oxígeno a nivel cerebral durante la primera semana de vida que es independiente de la intervención, consistente en la disminución del índice de oxigenación tisular y aumento de la extracción fraccionada de oxígeno. Evolutivamente, este patrón se mantiene únicamente en los pacientes con suplemento hormonal tiroideo, lo que podría indicar un aumento de la actividad metabólica cerebral en este subgrupo.
- X. Los efectos hemodinámicos inducidos por el suplemento hormonal tiroideo se objetivan precozmente. Hemos constatado un aumento del gasto ventricular derecho e izquierdo así como un aumento del flujo sistémico y pulmonar, posiblemente relacionados con la mejora del volumen-latido, desde las primeras horas de infusión hormonal.
- XI. La administración de suplemento hormonal tiroideo produce efectos inmediatos en la hemodinámica y oxigenación cerebral dependientes del modo de administración. Así, la administración hormonal en infusión continua produce un aumento de la perfusión cerebral (incremento del volumen y del flujo sanguíneo cerebral) y del consumo tisular de oxígeno (disminución de índice de oxigenación y aumento de la extracción fraccionada de oxígeno cerebral). Estas diferencias efectoras podrían estar relacionadas con la regulación de la actividad de las desyodasas a nivel tisular o del transporte hormonal a través de la membrana celular.

- XII. En el recién nacido de peso extremadamente bajo, las principales variables de función cardíaca, en concreto elgasto cardíaco y el flujo en vena cava superior, se asocian positivamente con los niveles séricos de  $T_3$ ; en tanto que la resistencia vascular sistémica tiene una relación negativa.
- XIII. En el recién nacido de peso extremadamente bajo hay una tendencia hacia la asociación positiva entre los niveles séricos de  $T_4$  libre y los índices de oxigenación tisular cerebral.
- XIV. La ausencia de asociaciones entre los estudios de función cardíaca y la perfusión/oxigenación cerebral de este estudio podría deberse a la presencia de una autorregulación del flujo sanguíneo cerebral madura. El empleo combinado de la ecocardiografía funcional y la espectroscopía cercana al infrarrojo aporta nuevos conocimientos sobre la regulación hemodinámica y la demanda metabólica.



**RESUMEN / ABSTRACT**





## RESUMEN / ABSTRACT

**Antecedentes:** La hipotiroxinemia transitoria es frecuente en los recién nacidos menores de 30 semanas de gestación y se asocia a problemas del neurodesarrollo. Diferentes estudios han examinado el beneficio del suplemento hormonal tiroideo (SHT) administrado precozmente tras el nacimiento a los recién nacidos de peso extremadamente bajo (RNPEB). Sin embargo, las hormonas tiroideas ejercen múltiples acciones cardiovasculares que no han sido sistemáticamente evaluadas.

**Objetivos:** Analizar prospectivamente el perfil hormonal tiroideo del RNPEB, con y sin SHT, y explorar el impacto del estado tiroideo sobre la hemodinámica sistémica y cerebral.

**Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo de cohortes en dos fases sobre la población de recién nacidos menores de 28 semanas de gestación ingresados en las primeras 24 horas de vida en la unidad de neonatología. En la primera fase-2005/2006-, se reclutaron 33 pacientes pertenecientes al ensayo clínico internacional *THOP Supplementation* (código 1 R01 NS45109-01 A1), que fueron asignados aleatoriamente y mediante doble ciego a 6 grupos de intervención, 4 de los cuales incluyeron la administración combinada de triyodotironina ( $T_3$ ) -1  $\mu\text{g/kg/día}$ , 14 días- y tetrayodotironina ( $T_4$ ) -8 y 16  $\mu\text{g/kg/día}$ , 6 semanas; en bolo o infusión continua-. En la segunda fase-2008/2009-, se reclutaron 22 pacientes de similares características, ninguno de los cuales recibió SHT. Se realizaron controles seriados de niveles séricos hormonales tiroideos, ecocardiografía estructural y funcional, con medición de flujo de vena cava superior (FVCS), y espectroscopía cercana al infrarrojo de resolución espacial (NIR-SRS) cerebral a lo largo de las primeras 8 semanas.

**Resultados:** La administración combinada de  $T_3$  y  $T_4$  a las dosis empleadas produjo supresión de los niveles de TSH. Los pacientes que recibieron SHT presentaron mayor frecuencia cardíaca y gasto cardíaco durante la primera semana de vida respecto a los pacientes sin SHT. Los efectos hemodinámicos inducidos por el SHT se objetivaron en las primeras horas tras iniciar el suplemento hormonal. El perfil evolutivo del gasto cardíaco y FVCS se asoció positivamente a los niveles séricos de  $T_3$ , en tanto que la resistencia vascular se asoció negativamente con dicha hormona. A nivel

cerebral, observamos una disminución del índice de oxigenación tisular y aumento de la extracción fraccionada de oxígeno a los 7 días de vida, en ambos grupos. Evolutivamente, este patrón se mantuvo únicamente en los pacientes con SHT. Los efectos del SHT sobre la circulación-oxigenación cerebral se observaron precozmente, y difirieron en función del modo de administración del suplemento hormonal –bolo o infusión continua-.

**Conclusiones:** El SHT según nuestro protocolo de estudio produce cambios en la circulación sistémica y cerebral del RNPEB. Los cambios en la hemodinámica sistémica reproducen el perfil evolutivo de los niveles sericos de  $T_3$ . El modo de administración de  $T_4$  determina el efecto sobre la circulación-oxigenación cerebral.

**Palabras clave:** recién nacido con peso al nacer extremadamente bajo, hipotiroxinemia, síndromes del enfermo eutiroideo, tiroxina, hemodinámica, ecocardiografía, espectroscopia infrarroja corta.

## ABSTRACT

---

**Background:** Transient hypothyroxinemia is common among infants born before 30 weeks gestation and associates neurodevelopmental impairment. Thyroid hormone supplementation (THS) given early during the neonatal period to the extremely low birth weight (ELBW) infant could be beneficial. However, thyroid hormones play an important role on the cardiovascular system that has not been systematically evaluated.

**Objective:** To explore the thyroid hormones serum levels profile in the ELBW infant and to determine the impact of thyroid hormone status and THS on the systemic and cerebral hemodynamics.

**Methods:** We conducted a prospective cohort study encompassing two periods of time at a tertiary neonatal unit. During the first period-2005/2006-, thirty three infants less than 28 weeks gestation pertaining to the international *THOP Supplementation Study (code 1 R01 NS45109-01 A1)*, a randomized, blind clinical trial, were enrolled. Patients were assigned to 6 different intervention groups, four of them including combined administration of triiodothyronine ( $T_3$ ) -1  $\mu\text{g/kg/d}$ , 14 days- and tetraiodothyronine ( $T_4$ ) -8 y 16  $\mu\text{g/kg/d}$ , 6 weeks; bolus or continuous infusion-. During the second period -2009/2010-, twenty two consecutively born infants of similar clinical characteristics were enrolled, none of them receiving THS. Serial thyroid hormone serum levels, structural and functional echocardiography including superior vena cava flow (SVCF) estimation, and cerebral near infrared-spatially resolved spectroscopy monitoring (NIR-SRS) were performed during the first 8 weeks of postnatal life.

**Results:**  $T_3$  and  $T_4$  combined administration induced suppression of TSH. Both, heart rate and cardiac output were higher in patients on THS as compared to those without. The hemodynamic effects of THS were observed shortly after intervention started. Developmental profile of cardiac output and SVCF on the one hand, and vascular resistance on the other, were positively and negatively associated with  $T_3$  serum levels, respectively. A decrease in cerebral tissue oxygenation index and an increase in fractional oxygen extraction were observed during the first week irrespective of intervention. Beyond this time, this pattern persisted only in infants receiving THS.

THS also showed acute effects on cerebral circulation that appeared shortly after start of treatment but differed according to mode of administration –bolus or continuous infusion-.

**Conclusions:** According to our study protocol, THS causes changes in systemic and cerebral circulation in the ELBW infant. Trends in systemic hemodynamics mirror those of  $T_3$  serum levels. Mode of  $T_4$  administration is determinant of its effects on cerebral circulation-oxygenation.

**Key Words:** extremely low birth weight infant, hypothyroxinemia, euthyroid sick syndromes, thyroxine, hemodynamics, echocardiography, near-infrared spectroscopy.

## **REFERENCIAS**



## REFERENCIAS

---

1. Larsen PR, Davies DF, Hay ID. *The thyroid gland*. 9th ed. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HMea, editores. *Williams textbook of Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 389-517.
2. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*. 1994;331(16):1072-8.
3. van Wassenae AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. *Semin Neonatol*. 2004;9(1):3-11.
4. Fisher DA. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin Perinatol*. 2008;32(6):387-97.
5. de Escobar GM, Ares S, Berbel P, Obregon MJ, del Rey FE. The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. *Semin Perinatol*. 2008;32(6):380-6.
6. Hume R, Simpson J, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Williams FL, Visser TJ, Scottish Preterm Thyroid Group. Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4097-103.
7. Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale de Escobar G. Thyroid gland volume as measured by ultrasonography in preterm infants. *Acta Paediatr*. 1995;84(1):58-62.
8. Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology*. 1984;114(2):677-9.
9. Iskaros J, Pickard M, Evans I, Sinha A, Hardiman P, Ekins R. Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2620-3.
10. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(3):249-59.
11. Heuer H. The importance of thyroid hormone transporters for brain development and function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(2):265-76.
12. Heuer H, Visser TJ. Minireview: Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters. *Endocrinology*. 2009;150(3):1078-83.



13. Bernal J. *The significance of thyroid hormone transporters in the brain. Endocrinology.* 2005;146(4):1698-700.
14. Kester MH, Martinez de Mena R, Obregon MJ, Marinkovic D, Howatson A, Visser TJ, Hume R, Morreale de Escobar G. *Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3117-28.
15. Silbernagl S, Despopoulos A. *Hormonas tiroideas. En: Silbernagl S, Despopoulos A, editores. Fisiología, texto y atlas. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 288-91.*
16. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. *Placental transport of thyroid hormone. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(2):253-64.
17. James SR, Franklyn JA, Reaves BJ, Smith VE, Chan SY, Barrett TG, Kilby MD, McCabe CJ. *Monocarboxylate transporter 8 in neuronal cell growth. Endocrinology.* 2009;150(4):1961-9.
18. Delange F. *Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. Public Health Nutr.* 2007;10(12A):1571,80; discussion 1581-3.
19. Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M, Plana E, Rebagliato M, Sunyer J. *Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):423-9.
20. Oken E, Braverman LE, Platek D, Mitchell ML, Lee SL, Pearce EN. *Neonatal thyroxine, maternal thyroid function, and child cognition. J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):497-503.
21. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. *Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med.* 1989;321(1):13-6.
22. Berbel P, Navarro D, Auso E, Varea E, Rodriguez AE, Ballesta JJ, Salinas M, Flores E, Faura CC, de Escobar GM. *Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: an experimental model for human prematurity. Cereb Cortex.* 2010;20(6):1462-75.
23. Abuid J, Stinson DA, Larsen PR. *Serum triiodothyronine and thyroxine in the neonate and the acute increases in these hormones following delivery. J Clin Invest.* 1973;52(5):1195-9.

24. Fisher DA, Odell WD. Acute release of thyrotropin in the newborn. *J Clin Invest.* 1969;48(9):1670-7.
25. Williams FL, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, van Toor H, Wu SY, Visser TJ, Hume R, Collaboration from the Scottish Preterm Thyroid Group. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5314-20.
26. Elmlinger MW, Kuhnel W, Lambrecht HG, Ranke MB. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med.* 2001;39(10):973-9.
27. Soldin OP, Jang M, Guo T, Soldin SJ. Pediatric reference intervals for free thyroxine and free triiodothyronine. *Thyroid.* 2009;19(7):699-702.
28. Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L, Panse R. Establishment of reference ranges for thyrotropin, triiodothyronine, thyroxine and free thyroxine in neonates, infants, children and adolescents. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1993;31(5):277-88.
29. DeBoer MD, Lafranchi SH. Pediatric thyroid testing issues. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;5 Suppl 1:570-7.
30. Cuestas RA. Thyroid function in healthy premature infants. *J Pediatr.* 1978;92(6):963-7.
31. Fisher DA. The hypothyroxinemia [corrected] of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1701-3.
32. Williams FL, Hume R. Perinatal factors affecting thyroid hormone status in extreme preterm infants. *Semin Perinatol.* 2008;32(6):398-402.
33. van Wassenae AG, Kok JH, Dekker FW, de Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatr Res.* 1997;42(5):604-9.
34. Williams FL, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2006;82(12):797-802.
35. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 1996;39(1):142-5.

36. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med.* 1996;334(13):821-7.
37. Klein RZ, Carlton EL, Faix JD, Frank JE, Hermos RJ, Mullaney D, Nelson JC, Rojas DA, Mitchell ML. Thyroid function in very low birth weight infants. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(4):411-7.
38. Brook CG. Commentary: do preterm infants need thyroxine replacement? *BMJ.* 1996;312:1133-4.
39. Karna P. Developmental follow-up of very low birthweight premature infants with low free thyroxine. *Am J Perinatol.* 1991;8(4):288-91.
40. Lucas A, Rennie J, Baker BA, Morley R. Low plasma triiodothyronine concentrations and outcome in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1988;63(10):1201-6.
41. Reuss ML, Leviton A, Paneth N, Susser M. Thyroxine values from newborn screening of 919 infants born before 29 weeks' gestation. *Am J Public Health.* 1997;87(10):1693-7.
42. Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O, Kuban K, Van Marter LJ, Pagano M. Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. *J Pediatr.* 1999;134(6):706-11.
43. Huang CB, Chen FS, Chung MY. Transient hypothyroxinemia of prematurity is associated with abnormal cranial ultrasound and illness severity. *Am J Perinatol.* 2002;19(3):139-47.
44. Hadeed AJ, Asay LD, Klein AH, Fisher DA. Significance of transient postnatal hypothyroxinemia in premature infants with and without respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1981;68(4):494-8.
45. Mercado M, Yu VY, Francis I, Szymonowicz W, Gold H. Thyroid function in very preterm infants. *Early Hum Dev.* 1988;16(2-3):131-41.
46. Delahunty C, Falconer S, Hume R, Jackson L, Midgley P, Mirfield M, Ogston S, Perra O, Simpson J, Watson J, Willatts P, Williams F; Scottish Preterm Thyroid Group. Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: millennium cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):4898-908.
47. Dilli D, Oğuz SS, Andiran N, Dilmen U, Büyükkıcağnici U. Serum thyroid hormone levels in preterm infants born before 33 weeks of gestation and association of transient

*hypothyroxinemia with postnatal characteristics. J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010 Sep;23(9):899-912.

48. Murphy N, Hume R, van Toor H, Matthews TG, Ogston SA, Wu SY, Visser TJ, Williams FL. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2824-31.

49. Paul DA, Mackley A, Yencha EM. Thyroid function in term and late preterm infants with respiratory distress in relation to severity of illness. *Thyroid.* 2010;20(2):189-94.

50. Williams FL, Mires GJ, Barnett C, Ogston SA, van Toor H, Visser TJ, Hume R, Scottish Preterm Thyroid Group. Transient hypothyroxinemia in preterm infants: the role of cord sera thyroid hormone levels adjusted for prenatal and intrapartum factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4599-606.

51. Ares S, Quero J, de Escobar GM. Iodine balance, iatrogenic excess, and thyroid dysfunction in premature newborns. *Semin Perinatol.* 2008;32(6):407-12.

52. De Felice C, Bagnoli F, Toti P, Musaro MA, Peruzzi L, Paffetti P, Latini G. Transient hypothyroxinemia of prematurity and histological chorioamnionitis. *J Perinat Med.* 2005;33(6):514-8.

53. Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, Wilcox RB. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid.* 2000;10(3):229-34.

54. Fuse Y. Development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in humans. *Reprod Fertil Dev.* 1996;8(1):1-21.

55. Hashimoto H, Sato T, Horita S, Kubo M, Ohki T. Maturation of the pituitary-thyroid axis during the perinatal period. *Endocrinol Jpn.* 1991;38(2):151-7.

56. Fuse Y, Shimizu M, Uga N, Fujii T, Irie M. Maturation of feedback control of thyrotropin in premature infants. *J Dev Physiol.* 1990;14(1):17-22.

57. Savin S, Cvejic D, Nedic O, Radosavljevic R. Thyroid hormone synthesis and storage in the thyroid gland of human neonates. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16(4):521-8.

58. Williams FL, Ogston SA, van Toor H, Visser TJ, Hume R. Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):5954-63.

59. Shih JL, Agus MS. Thyroid function in the critically ill newborn and child. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(4):536-40.

60. Simpson J, Williams FL, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Ogston SA, Visser TJ, Hume R, Scottish Preterm Thyroid Group. Serum thyroid hormones in preterm infants and relationships to indices of severity of intercurrent illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1271-9.
61. Filippi L, Pezzati M, Cecchi A, Poggi C. Dopamine infusion: a possible cause of undiagnosed congenital hypothyroidism in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(3):249-51.
62. Filippi L, Pezzati M, Cecchi A, Serafini L, Poggi C, Dani C, Tronchin M, Seminara S. Dopamine infusion and anterior pituitary gland function in very low birth weight infants. *Biol Neonate.* 2006;89(4):274-80.
63. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med.* 1994;22(11):1747-53.
64. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(6):731-7.
65. de Zegher F, Van den Bershe G, Dumoulin M, Gewillig M, Daenen W, Devlieger H. Dopamine suppresses thyroid-stimulating hormone secretion in neonatal hypothyroidism. *Acta Paediatr.* 1995;84(2):213-4.
66. Lee E, Chen P, Rao H, Lee J, Burmeister LA. Effect of acute high dose dobutamine administration on serum thyrotrophin (TSH). *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(4):487-92.
67. Seely EW, Williams GH. Corazón y trastornos endocrinológicos. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editores. *Braunwald's cardiología.* Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. p. 2656-63.
68. Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale de Escobar G. Thyroid complications, including overt hypothyroidism, related to the use of non-radiopaque silastic catheters for parenteral feeding in prematures requiring injection of small amounts of an iodinated contrast medium. *Acta Paediatr.* 1995;84(5):579-81.
69. Vanhaesebrouck P, Verstraete AG, De Praeter C, Smets K, Zecic A, Craen M. Transplacental passage of a nonionic contrast agent. *Eur J Pediatr.* 2005;164(7):408-10.
70. Ahmet A, Lawson ML, Babyn P, Tricco AC. Hypothyroidism in neonates post-iodinated contrast media: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2009;98(10):1568-74.
71. Buimer M, van Wassenaer AG, Kok JH. Postnatal administration of dexamethasone for weaning off the ventilator affects thyroid function. *Neonatology.* 2008;94(3):164-9.

72. Martin CR, Van Marter LJ, Allred EN, Leviton A, Developmental Epidemiology Network. Antenatal glucocorticoids increase early total thyroxine levels in premature infants. *Biol Neonate*. 2005;87(4):273-80.
73. Ares S, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Iodine content of infant formulas and iodine intake of premature babies: high risk of iodine deficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994;71(3):F184-91.
74. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(6):1704-12.
75. Rovet J, Simic N. The role of transient hypothyroxinemia of prematurity in development of visual abilities. *Semin Perinatol*. 2008;32(6):431-7.
76. De Vries LS, Heckmatt JZ, Burrin JM, Dubowitz LM, Dubowitz V. Low serum thyroxine concentrations and neural maturation in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1986;61(9):862-6.
77. Lucas A, Morley R, Fewtrell MS. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient (IQ) at 8 year follow up. *BMJ*. 1996;312(7039):1132,3; discussion 1133-4.
78. Meijer WJ, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, van den Brande JL. Transient hypothyroxinaemia associated with developmental delay in very preterm infants. *Arch Dis Child*. 1992;67(7):944-7.
79. Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoshesky L. Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998;101(5):903-7.
80. Ishaik G, Asztalos E, Perlman K, Newton S, Frisk V, Rovet J. Hypothyroxinemia of prematurity and infant neurodevelopment: a pilot study. *J Dev Behav Pediatr*. 2000;21(3):172-9.
81. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz M. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. *Pediatrics*. 2002;109(2):222-7.
82. van Wassenae AG, Briet JM, van Baar A, Smit BJ, Tamminga P, de Vijlder JJ, Kok JH. Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of 5 years in very preterm infants. *Pediatrics*. 2002;110(3):534-9.

83. Simic N, Asztalos EV, Rovet J. *Impact of neonatal thyroid hormone insufficiency and medical morbidity on infant neurodevelopment and attention following preterm birth. Thyroid.* 2009;19(4):395-401.
84. Simic N, Westall C, Asztalos EV, Rovet J. *Visual abilities at 6 months in preterm infants: impact of thyroid hormone deficiency and neonatal medical morbidity. Thyroid.* 2010;20(3):309-15.
85. Osborn DA. *Thyroid hormones for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4)(4):CD001070.
86. Osborn DA, Hunt RW. *Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1)(1):CD005948.
87. Osborn DA, Hunt RW. *Postnatal thyroid hormones for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1)(1):CD005946.
88. Osborn DA, Hunt RW. *Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia. Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1)(1):CD005945.
89. van Wassenae AG, Kok JH, de Vijlder JJ, Briet JM, Smit BJ, Tamminga P, van Baar A, Dekker FW, Vulsma T. *Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. N Engl J Med.* 1997;336(1):21-6.
90. Kok JH, Briet JM, van Wassenae AG. *Postnatal thyroid hormone replacement in very preterm infants. Semin Perinatol.* 2001;25(6):417-25.
91. Smith LM, Leake RD, Berman N, Villanueva S, Brasel JA. *Postnatal thyroxine supplementation in infants less than 32 weeks' gestation: effects on pulmonary morbidity. J Perinatol.* 2000;20(7):427-31.
92. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland M, Markiewicz M, Walters D. *Pulmonary effects of triiodothyronine (T3) and hydrocortisone (HC) supplementation in preterm infants less than 30 weeks gestation: results of the THORN trial--thyroid hormone replacement in neonates. Pediatr Res.* 2003;53(1):48-56.
93. Amato M, Guggisberg C, Schneider H. *Postnatal triiodothyronine replacement and respiratory distress syndrome of the preterm infant. Horm Res.* 1989;32(5-6):213-7.
94. Amato M, Pasquier S, Carasso A, Von Muralt G. *Postnatal thyroxine administration for idiopathic respiratory distress syndrome in preterm infants. Horm Res.* 1988;29(1):27-30.

95. Schellenberg JC, Liggins GC. New approaches to hormonal acceleration of fetal lung maturation. *J Perinat Med.* 1987;15(5):447-52.
96. Barker PM, Walters DV, Markiewicz M, Strang LB. Development of the lung liquid reabsorptive mechanism in fetal sheep: synergism of triiodothyronine and hydrocortisone. *J Physiol.* 1991;433:435-49.
97. Abbassi V, Merchant K, Abramson D. Postnatal triiodothyronine concentrations in healthy preterm infants and in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 1977;11(7):802-4.
98. Chowdhry P, Scanlon JW, Auerbach R, Abbassi V. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low-birth-weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics.* 1984;73(3):301-5.
99. Schonberger W, Grimm W, Emmrich P, Gempp W. Reduction of mortality rate in premature infants by substitution of thyroid hormones. *Eur J Pediatr.* 1981;135(3):245-53.
100. Romaguera J, Ramirez M, Adamsons K. Intra-amniotic thyroxine to accelerate fetal maturation. *Semin Perinatol.* 1993;17(4):260-6.
101. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone (ACTOBAT) for prevention of neonatal respiratory disease. *Lancet.* 1995;345(8954):877-82.
102. La Gamma EF, van Wassenaer AG, Ares S, Golombek SG, Kok JH, Quero J, Hong T, Rahbar MH, de Escobar GM, Fisher DA, Paneth N. Phase 1 trial of 4 thyroid hormone regimens for transient hypothyroxinemia in neonates of <28 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2009;124(2):e258-68.
103. Valerio PG, van Wassenaer AG, de Vijlder JJ, Kok JH. A randomized, masked study of triiodothyronine plus thyroxine administration in preterm infants less than 28 weeks of gestational age: hormonal and clinical effects. *Pediatr Res.* 2004;55(2):248-53.
104. Nakagawa T. Delayed closure of ductus arteriosus in premature infants with transient hypothyroidism. *Lancet.* 1993;341(8848):839.
105. de Zegher F, Pernasetti F, Vanhole C, Devlieger H, Van den Berghe G, Martial JA. The prenatal role of thyroid hormone evidenced by fetomaternal Pit-1 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(11):3127-30.



106. Guarnieri GF, Laforgia N, Mautone A, Balducci G. Delayed closure of ductus arteriosus in term newborns with congenital hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(2):455-6.
107. Guarnieri GF, Laforgia N, Mautone A, Balducci G. Delayed closure of the ductus arteriosus in term newborns with congenital hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(1):183-4.
108. Vanhole C, Aerssens P, Naulaers G, Casneuf A, Devlieger H, Van den Berghe G, de Zegher F. L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatr Res.* 1997;42(1):87-92.
109. Van Wassenae AG, Kok JH, Briet JM, Pijning AM, de Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm newborns: possible implications. *Thyroid.* 1999;9(1):85-91.
110. Briet JM, van Wassenae AG, Dekker FW, de Vijlder JJ, van Baar A, Kok JH. Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics.* 2001;107(4):712-8.
111. van Wassenae AG, Westera J, Houtzager BA, Kok JH. Ten-year follow-up of children born at <30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2005;116(5):e613-8.
112. Smit BJ, Kok JH, de Vries LS, van Wassenae AG, Dekker FW, Ongerboer de Visser BW. Motor nerve conduction velocity in very preterm infants in relation to L-thyroxine supplementation. *J Pediatr.* 1998;132(1):64-9.
113. Smit BJ, Kok JH, de Vries LS, van Wassenae AG, Dekker FW, Ongerboer de Visser BW. Somatosensory evoked potentials in very preterm infants in relation to L-thyroxine supplementation. *Pediatrics.* 1998;101(5):865-9.
114. Ng SM, Turner MA, Gamble C, Didi M, Victor S, Weindling AM. TIPIT: A randomised controlled trial of thyroxine in preterm infants under 28 weeks' gestation. *Trials.* 2008;9:17.
115. Ng SM, Turner MA, Gamble C, Didi M, Victor S, Malamateniou C, Parkes LM, Tietze A, Gregory L, Sluming V, Abernethy L, Weindling AM. TIPIT: a randomised controlled trial of thyroxine in preterm infants under 28 weeks gestation: magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography protocol. *BMC Pediatr.* 2008;8:26.
116. Suzumura H, Nitta A, Tsuboi Y, Watabe Y, Kuribayashi R, Arisaka O. Thyroxine for transient hypothyroxinemia and cerebral palsy in extremely preterm infants. *Pediatr Int.* 2010 Nov 5. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03287.x. [Epub ahead of print].

117. van Wassenae AG, Kok JH, Dekker FW, Endert E, de Vijlder JJ. Thyroxine administration to infants of less than 30 weeks gestational age decreases plasma triiodothyronine concentrations. *Eur J Endocrinol*. 1998;139(5):508-15.
118. van Wassenae AG, Kok JH, Endert E, Vulsma T, de Vijlder JJ. Thyroxine administration to infants of less than 30 weeks' gestational age does not increase plasma triiodothyronine concentrations. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993;129(2):139-46.
119. Cools F, van Wassenae AG, Kok JH, de Vijlder JJ. Changes in plasma thyroid hormone levels after a single dose of triiodothyronine in premature infants of less than 30 weeks gestational age. *Eur J Endocrinol*. 2000;143(6):733-40.
120. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2006;116(10):2571-9.
121. Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest*. 1995;96(6):2828-38.
122. Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Tissue-specific patterns of changes in 3,5,3'-triiodo-L-thyronine concentrations in thyroidectomized rats infused with increasing doses of the hormone. Which are the regulatory mechanisms? *Biochimie*. 1999;81(5):453-62.
123. van Wassenae AG, Kok JH. Trials with thyroid hormone in preterm infants: clinical and neurodevelopmental effects. *Semin Perinatol*. 2008;32(6):423-30.
124. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3202-11.
125. Peeters RP, Kester MH, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Increased thyroxine sulfate levels in critically ill patients as a result of a decreased hepatic type I deiodinase activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6460-5.
126. Peeters RP, van der Geyten S, Wouters PJ, Darras VM, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Tissue thyroid hormone levels in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6498-507.
127. Vos RA, De Jong M, Bernard BF, Docter R, Krenning EP, Hennemann G. Impaired thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine handling by rat hepatocytes in the

presence of serum of patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(8):2364-70.

128. Mainwaring RD, Capparelli E, Schell K, Acosta M, Nelson JC. Pharmacokinetic evaluation of triiodothyronine supplementation in children after modified Fontan procedure. *Circulation.* 2000;101(12):1423-9.

129. Golombek SG. Nonthyroidal illness syndrome and euthyroid sick syndrome in intensive care patients. *Semin Perinatol.* 2008;32(6):413-8.

130. Holland FW, 2nd, Brown PS, Jr, Weintraub BD, Clark RE. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome". *Ann Thorac Surg.* 1991;52(1):46-50.

131. Haas NA, Camphausen CK, Kecicioglu D. Clinical review: thyroid hormone replacement in children after cardiac surgery--is it worth a try? *Crit Care.* 2006;10(3):213.

132. Allen DB, Dietrich KA, Zimmerman JJ. Thyroid hormone metabolism and level of illness severity in pediatric cardiac surgery patients. *J Pediatr.* 1989;114(1):59-62.

133. Bettendorf M, Schmidt KG, Tiefenbacher U, Grulich-Henn J, Heinrich UE, Schonberg DK. Transient secondary hypothyroidism in children after cardiac surgery. *Pediatr Res.* 1997;41(3):375-9.

134. Ross OC, Petros A. The sick euthyroid syndrome in paediatric cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2001;27(7):1124-32.

135. Lynch BA, Brown DM, Herrington C, Braunlin E. Thyroid dysfunction after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(5):1509-11.

136. Murzi B, Iervasi G, Masini S, Moschetti R, Vanini V, Zucchelli G, Biagini A. Thyroid hormones homeostasis in pediatric patients during and after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(2):481-5.

137. Dagan O, Vidne B, Josefsberg Z, Phillip M, Strich D, Erez E. Relationship between changes in thyroid hormone level and severity of the postoperative course in neonates undergoing open-heart surgery. *Paediatr Anaesth.* 2006;16(5):538-42.

138. Mainwaring RD, Lamberti JJ, Billman GF, Nelson JC. Suppression of the pituitary thyroid axis after cardiopulmonary bypass in the neonate. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(4):1078-82.

139. Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, Ulmer HE, Heinrich UE. Triiodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet*. 2000;356(9229):529-34.
140. Portman MA, Fearneyhough C, Ning XH, Duncan BW, Rosenthal GL, Lupinetti FM. Triiodothyronine repletion in infants during cardiopulmonary bypass for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120(3):604-8.
141. Chowdhury D, Ojamaa K, Parnell VA, McMahon C, Sison CP, Klein I. A prospective randomized clinical study of thyroid hormone treatment after operations for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(5):1023-5.
142. Mackie AS, Booth KL, Newburger JW, Gauvreau K, Huang SA, Laussen PC, DiNardo JA, del Nido PJ, Mayer JE, Jr, Jonas RA, McGrath E, Elder J, Roth SJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of triiodothyronine in neonatal heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(3):810-6.
143. Portman MA, Fearneyhough C, Karl TR, Tong E, Seidel K, Mott A, Cohen G, Tacy T, Lewin M, Permut L, Schlater M, Azakie A. The Triiodothyronine for Infants and Children Undergoing Cardiopulmonary Bypass (TRICC) study: design and rationale. *Am Heart J*. 2004;148(3):393-8.
144. Zuppa AF, Nadkarni V, Davis L, Adamson PC, Helfaer MA, Elliott MR, Abrams J, Durbin D. The effect of a thyroid hormone infusion on vasopressor support in critically ill children with cessation of neurologic function. *Crit Care Med*. 2004;32(11):2318-22.
145. Novitzky D, Cooper DK, Barton CI, Greer A, Chaffin J, Grim J, Zuhdi N. Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98(5 Pt 2):972,7; discussion 977-8.
146. Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, Homma S, Weinberg AD, Williams M, Rose EA, Smith CR. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(6):1128-34.
147. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, D'Amico EB, Baldwin BI, Schwinn DA. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. Duke T3 study group. *JAMA*. 1996;275(9):687-92.
148. Vavouranakis I, Sanoudos G, Manios A, Kalogeropoulou K, Sitaras K, Kokkinos C. Triiodothyronine administration in coronary artery bypass surgery: effect on hemodynamics. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1994;35(5):383-9.

149. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, Isom OW, Krieger K. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1522-7.
150. Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D, L'abbate A, Mariotti R, Iervasi G. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1351-8.
151. Trivieri MG, Oudit GY, Sah R, Kerfant BG, Sun H, Gramolini AO, Pan Y, Wickenden AD, Croteau W, Morreale de Escobar G, Pekhletski R, St Germain D, MacLennan DH, Backx PH. Cardiac-specific elevations in thyroid hormone enhance contractility and prevent pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(15):6043-8.
152. Novitzky D. Novel actions of thyroid hormone: the role of triiodothyronine in cardiac transplantation. *Thyroid.* 1996;6(5):531-6.
153. Novitzky D. Heart transplantation, euthyroid sick syndrome, and triiodothyronine replacement. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(4 Pt 2):S196-8.
154. Novitzky D. Triiodothyronine replacement, the euthyroid sick syndrome, and organ transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(5):2460-2.
155. Powner DJ, Hernandez M. A review of thyroid hormone administration during adult donor care. *Prog Transplant.* 2005;15(3):202-7.
156. Cooper DK, Novitzky D, Wicomb WN, Basker M, Rosendale JD, Myron Kauffman H. A review of studies relating to thyroid hormone therapy in brain-dead organ donors. *Front Biosci.* 2009;14:3750-70.
157. Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation.* 2006;82(11):1396-401.
158. Brent GA, Hershman JM, Braunstein GD. Patients with severe nonthyroidal illness and serum thyrotropin concentrations in the hypothyroid range. *Am J Med.* 1986;81(3):463-6.
159. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(1):1-8.
160. Bialkowski J. Use of thyroid hormones after cardiopulmonary bypass in children. *Cardiol Young.* 1998;8(1):139-40.

161. Klein I. Thyroid hormone and cardiac contractility. *Am J Cardiol.* 2003;91(11):1331-2.
162. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344(7):501-9.
163. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007;116(15):1725-35.
164. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev.* 2005;26(5):704-28.
165. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:31-50.
166. Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart Fail Rev.* 2010;15(2):125-32.
167. Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K, Moerings EP, Hennemann G, Visser TJ, Lamers JM. Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes. *Endocrinology.* 1996;137(10):4235-42.
168. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med.* 1994;331(13):847-53.
169. Danzi S, Klein I. Posttranscriptional regulation of myosin heavy chain expression in the heart by triiodothyronine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288(2):H455-60.
170. Danzi S, Dubon P, Klein I. Effect of serum triiodothyronine on regulation of cardiac gene expression: role of histone acetylation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(4):H1506-11.
171. Danzi S, Klein S, Klein I. Differential regulation of the myosin heavy chain genes alpha and beta in rat atria and ventricles: role of antisense RNA. *Thyroid.* 2008;18(7):761-8.
172. Ojamaa K, Klemperer JD, MacGilvray SS, Klein I, Samarel A. Thyroid hormone and hemodynamic regulation of beta-myosin heavy chain promoter in the heart. *Endocrinology.* 1996;137(3):802-8.
173. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002;12(6):447-52.

174. Sun ZQ, Ojamaa K, Nakamura TY, Artman M, Klein I, Coetzee WA. Thyroid hormone increases pacemaker activity in rat neonatal atrial myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33(4):811-24.
175. Sun ZQ, Ojamaa K, Coetzee WA, Artman M, Klein I. Effects of thyroid hormone on action potential and repolarizing currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(2):E302-7.
176. Pachucki J, Burmeister LA, Larsen PR. Thyroid hormone regulates hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel (HCN2) mRNA in the rat heart. *Circ Res.* 1999;85(6):498-503.
177. Wickenden AD, Kaprielian R, Parker TG, Jones OT, Backx PH. Effects of development and thyroid hormone on K<sup>+</sup> currents and K<sup>+</sup> channel gene expression in rat ventricle. *J Physiol.* 1997;504 ( Pt 2)(Pt 2):271-86.
178. Cernohorsky J, Kolar F, Pelouch V, Korecky B, Vetter R. Thyroid control of sarcolemmal Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger and SR Ca<sup>2+</sup>-ATPase in developing rat heart. *Am J Physiol.* 1998;275(1 Pt 2):H264-73.
179. Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29(2):211-8.
180. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002;12(6):459-66.
181. Portman MA. Thyroid hormone regulation of heart metabolism. *Thyroid.* 2008;18(2):217-25.
182. Parmar MS. Thyrotoxic atrial fibrillation. *MedGenMed.* 2005;7(1):74.
183. Klein I, Danzi S. Thyroid hormone treatment to mend a broken heart. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1172-4.
184. Klein I, Hong C. Effects of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart. *J Clin Invest.* 1986;77(5):1694-8.
185. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, Filetti S, Lombardi G, Perticone F. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4701-5.
186. Dorr M, Wolff B, Robinson DM, John U, Ludemann J, Meng W, Felix SB, Volzke H. The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):673-7.

187. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid*. 1996;6(5):505-12.
188. Laragh JH, Sealey JE. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens*. 2003;16(5 Pt 1):407-15.
189. Davis PJ, Davis FB, Mousa SA. Thyroid hormone-induced angiogenesis. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(1):12-6.
190. Tomanek RJ, Busch TL. Coordinated capillary and myocardial growth in response to thyroxine treatment. *Anat Rec*. 1998;251(1):44-9.
191. Tomanek RJ, Zimmerman MB, Suvarna PR, Morkin E, Pennock GD, Goldman S. A thyroid hormone analog stimulates angiogenesis in the post-infarcted rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30(5):923-32.
192. Luidens MK, Mousa SA, Davis FB, Lin HY, Davis PJ. Thyroid hormone and angiogenesis. *Vascul Pharmacol*. 2010;52(3-4):142-5.
193. Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):841-5.
194. Volzke H, Ittermann T, Schmidt CO, Dorr M, John U, Wallaschofski H, Stricker BH, Felix SB, Rettig R. Subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(4):615-21.
195. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(4):486-91.
196. Volzke H, Alte D, Dorr M, Wallaschofski H, John U, Felix SB, Rettig R. The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study. *J Hypertens*. 2006;24(10):1947-53.
197. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(6):513-20.
198. Palmieri EA, Fazio S, Palmieri V, Lombardi G, Biondi B. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(6):757-62.



199. Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, Fazio S, Sacca L. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation*. 2001;104(25):3076-80.
200. Napoli R, Guardasole V, Zarra E, D'Anna C, De Sena A, Lupoli GA, Oliviero U, Matarazzo M, Lupoli G, Sacca L. Impaired endothelial- and nonendothelial-mediated vasodilation in patients with acute or chronic hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(1):107-11.
201. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3731-7.
202. Napoli R, Apuzzi V, Bosso G, D'Anna C, De Sena A, Pirozzi C, Marano A, Lupoli GA, Cudemo G, Oliviero U, Matarazzo M, Lupoli G, Sacca L. Recombinant human thyrotropin enhances endothelial-mediated vasodilation of conduit arteries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):1012-6.
203. Napoli R, Biondi B, Guardasole V, D'Anna C, De Sena A, Pirozzi C, Terracciano D, Mazzarella C, Matarazzo M, Sacca L. Enhancement of vascular endothelial function by recombinant human thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1959-63.
204. Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M, Civardi G, Lampugnani R, Delsignore R. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med*. 2006;17(4):267-71.
205. Curnock AL, Dweik RA, Higgins BH, Saadi HF, Arroliga AC. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med Sci*. 1999;318(5):289-92.
206. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(2):181-6.
207. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(6):670-5.
208. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131.
209. Dorr M, Volzke H. Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction. *Minerva Endocrinol*. 2005;30(4):199-216.

210. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med.* 2002;137(11):904-14.
211. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid.* 2002;12(6):505-10.
212. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2467-72.
213. Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Gunnell D, Vatten LJ. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT study. *Arch Intern Med.* 2008;168(8):855-60.
214. Evans N, Osborn D, Kluckow M. Preterm circulatory support is more complex than just blood pressure. *Pediatrics.* 2005;115(4):1114,5; author reply 1115-6.
215. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(2):F168-73.
216. Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Preterm circulatory support is more complex than just blood pressure. *Pediatrics.* 2005;115:1114-5.
217. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, Sahn DJ, Schiller NB, Tajik A, Teichholz LE, Weyman AE. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation.* 1980;62(2):212-7.
218. Skelton R, Gill AB, Parsons JM. Reference ranges for cardiac dimensions and blood flow velocity in preterm infants. *Heart.* 1998;80(3):281-5.
219. Zecca E, Romagnoli C, Vento G, De Carolis MP, De Rosa G, Tortorolo G. Left ventricle dimensions in preterm infants during the first month of life. *Eur J Pediatr.* 2001;160(4):227-30.
220. Evans N. Cardiovascular effects of dexamethasone in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994;70(1):F25-30.
221. Mellander M, Sabel KG, Caidahl K, Solymar L, Eriksson B. Doppler determination of cardiac output in infants and children: comparison with simultaneous thermodilution. *Pediatr Cardiol.* 1987;8(4):241-6.

222. Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA, Ananda AK, Wu PY. Pulsed Doppler determinations of cardiac output in neonates: normal standards for clinical use. *Pediatrics*. 1985;76(5):829-33.
223. Alverson DC, Eldridge MW, Johnson JD, Aldrich M, Angelus P, Berman W, Jr. Noninvasive measurement of cardiac output in healthy preterm and term newborn infants. *Am J Perinatol*. 1984;1(2):148-51.
224. Walther FJ, Erickson R, Sims ME. Cardiovascular effects of caffeine therapy in preterm infants. *Am J Dis Child*. 1990;144(10):1164-6.
225. Walther FJ, Sims ME, Siassi B, Wu PY. Cardiac output changes secondary to theophylline therapy in preterm infants. *J Pediatr*. 1986;109(5):874-6.
226. Walther FJ, Kim DH, Ebrahimi M, Siassi B. Pulsed Doppler measurement of left ventricular output as early predictor of symptomatic patent ductus arteriosus in very preterm infants. *Biol Neonate*. 1989;56(3):121-8.
227. Lee LA, Kimball TR, Daniels SR, Khoury P, Meyer RA. Left ventricular mechanics in the preterm infant and their effect on the measurement of cardiac performance. *J Pediatr*. 1992;120(1):114-9.
228. Rein AJ, Sanders SP, Colan SD, Parness IA, Epstein M. Left ventricular mechanics in the normal newborn. *Circulation*. 1987;76(5):1029-36.
229. Schmitz L, Stiller B, Pees C, Koch H, Xanthopoulos A, Lange P. Doppler-derived parameters of diastolic left ventricular function in preterm infants with a birth weight <1500 g: reference values and differences to term infants. *Early Hum Dev*. 2004;76(2):101-14.
230. Kozak-Barany A, Jokinen E, Saraste M, Tuominen J, Valimaki I. Development of left ventricular systolic and diastolic function in preterm infants during the first month of life: a prospective follow-up study. *J Pediatr*. 2001;139(4):539-45.
231. Marijjanowski MM, van der Loos CM, Mohrschladt MF, Becker AE. The neonatal heart has a relatively high content of total collagen and type I collagen, a condition that may explain the less compliant state. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(5):1204-8.
232. Kozak-Barany A, Jokinen E, Rantonen T, Saraste M, Tuominen J, Jalonen J, Valimaki I. Efficiency of left ventricular diastolic function increases in healthy full-term infants during the first months of life. A prospective follow-up study. *Early Hum Dev*. 2000;57(1):49-59.
233. Toyono M, Harada K, Takahashi Y, Takada G. Maturational changes in left ventricular contractile state. *Int J Cardiol*. 1998;64(3):247-52.

234. Crepaz R, Pitscheider W, Radetti G, Gentili L. Age-related variation in left ventricular myocardial contractile state expressed by the stress velocity relation. *Pediatr Cardiol.* 1998;19(6):463-7.
235. Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(3):F182-7.
236. Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1996;129(4):506-12.
237. Tyszczuk L, Meek J, Elwell C, Wyatt JS. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics.* 1998;102(2 Pt 1):337-41.
238. Evans N, Kluckow M, Simmons M, Osborn D. Which to measure, systemic or organ blood flow? Middle cerebral artery and superior vena cava flow in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87(3):F181-4.
239. Evans N, Iyer P. Incompetence of the foramen ovale in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1994;125(5 Pt 1):786-92.
240. Evans N, Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting. *J Pediatr.* 1994;125(5 Pt 1):778-85.
241. Drayton MR, Skidmore R. Vasoactivity of the major intracranial arteries in newborn infants. *Arch Dis Child.* 1987;62(3):236-40.
242. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(3):F188-94.
243. Hunt RW, Evans N, Rieger I, Kluckow M. Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J Pediatr.* 2004;145(5):588-92.
244. Shortland DB, Levene M, Archer N, Shaw D, Evans D. Cerebral blood flow velocity recordings and the prediction of intracranial haemorrhage and ischaemia. *J Perinat Med.* 1990;18(6):411-7.
245. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1):33-9.

246. Simma B, Fritz M, Fink C, Hammerer I. Conventional ventilation versus high-frequency oscillation: hemodynamic effects in newborn babies. *Crit Care Med.* 2000;28(1):227-31.
247. Laubscher B, van Melle G, Fawer CL, Sekarski N, Calame A. Haemodynamic changes during high frequency oscillation for respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;74(3):F172-6.
248. Osborn DA, Evans N. Randomized trial of high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation: effect on systemic blood flow in very preterm infants. *J Pediatr.* 2003;143(2):192-8.
249. de Waal KA, Evans N, Osborn DA, Kluckow M. Cardiorespiratory effects of changes in end expiratory pressure in ventilated newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F444-8.
250. Evans N, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;74(2):F88-94.
251. Hausdorf G, Hellwege HH. Influence of positive end-expiratory pressure on cardiac performance in premature infants: a Doppler-echocardiographic study. *Crit Care Med.* 1987;15(7):661-4.
252. Berglund JE, Halden E, Jakobson S, Landelius J. Echocardiographic analysis of cardiac function during high PEEP ventilation. *Intensive Care Med.* 1994;20(3):174-80.
253. Fouron JC, Bourgin JH, Letarte J, Dussault JH, Ducharme G, Davignon A. Cardiac dimensions and myocardial function of infants with congenital hypothyroidism. An echocardiographic study. *Br Heart J.* 1982;47(6):584-7.
254. Farooki ZQ, Hoffman WH, Perry BL, Green EW. Myocardial dysfunction in hypothyroid children. *Am J Dis Child.* 1983;137(1):65-8.
255. Park JM, Bourgeois MJ, Lohla E, Varma SK. Cardiac function of neonates with congenital hypothyroidism before treatment. *Am J Med Sci.* 1986;292(3):157-9.
256. Balducci G, Acquafredda A, Amendola F, Natuzzi M, Laforgia N, Cavallo L. Cardiac function in congenital hypothyroidism: impairment and response to L-T4 therapy. *Pediatr Cardiol.* 1991;12(1):28-32.
257. Mao S, Wang Y, Jiang G, Zhao Z. Effects of levothyroxine therapy on left and right ventricular function in neonates with congenital hypothyroidism: a tissue Doppler echocardiography study. *Eur J Pediatr.* 2007;166(12):1261-5.

258. Toscano E, Pacileo G, Limongelli G, Verrengia M, Di Mita O, Di Maio S, Salerno M, Del Giudice E, Caniello B, Calabro R, Andria G. Subclinical hypothyroidism and Down's syndrome; studies on myocardial structure and function. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):1005-8.
259. Franzoni F, Galetta F, Fallahi P, Tocchini L, Merico G, Braccini L, Rossi M, Carpi A, Antonelli A, Santoro G. Effect of L-thyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Biomed Pharmacother*. 2006;60(8):431-6.
260. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1110-5.
261. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilen E, Albayrak S, Yildiz O, Uyan C. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol*. 2004;95(2-3):135-43.
262. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, De Divitiis O, Lupoli G. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4350-5.
263. Turhan S, Tulunay C, Ozduman Cin M, Gursoy A, Kilickap M, Dincer I, Candemir B, Gullu S, Erol C. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3490-3.
264. Pellicer A, Bravo MC. Near-infrared spectroscopy: A methodology-focused review. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;16(1):42-9.
265. Pellicer A, Gaya F, Stiris TA, Quero J, Cabanas F. Cerebral haemodynamics in preterm infants after exposure to dexamethasone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79(2):F123-8.
266. Victor S, Weindling AM. Near-infrared spectroscopy and its use for the assesment of tissue perfusion in the neonate. En: Kleinman CS, Seri I, Polin RA, editores. *Hemodynamics and cardiology. Neonatology questions and controversies*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 110-32.
267. Brazy JE, Lewis DV, Mitnick MH, Jobsis vander Vliet FF. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. *Pediatrics*. 1985;75(2):217-25.

268. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Wray S, Reynolds EO. Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectrophotometry. *Lancet*. 1986;2(8515):1063-6.
269. Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge S, Wray S, Wyatt J. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol*. 1988;33(12):1433-42.
270. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, van der Zee P, Arridge S, Edwards AD, Reynolds EO. Measurement of optical path length for cerebral near-infrared spectroscopy in newborn infants. *Dev Neurosci*. 1990;12(2):140-4.
271. Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Tyszczuk L, Cope M, Delpy DT. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys Med Biol*. 1995;40(2):295-304.
272. van der Zee P, Cope M, Arridge SR, Essenpreis M, Potter LA, Edwards AD, Wyatt JS, McCormick DC, Roth SC, Reynolds EO. Experimentally measured optical pathlengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of inter optode spacing. *Adv Exp Med Biol*. 1992;316:143-53.
273. Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabanas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics*. 2009;123(5):1369-76.
274. Pellicer A, Gaya F, Madero R, Quero J, Cabanas F. Noninvasive continuous monitoring of the effects of head position on brain hemodynamics in ventilated infants. *Pediatrics*. 2002;109(3):434-40.
275. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gaya F, Quero J, Cabanas F. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics*. 2005;115(6):1501-12.
276. Pellicer A, Valverde E, Gaya F, Quero J, Cabanas F. Postnatal adaptation of brain circulation in preterm infants. *Pediatr Neurol*. 2001;24(2):103-9.
277. Brun NC, Moen A, Borch K, Saugstad OD, Greisen G. Near-infrared monitoring of cerebral tissue oxygen saturation and blood volume in newborn piglets. *Am J Physiol*. 1997;273(2 Pt 2):H682-6.
278. Quaresima V, Sacco S, Totaro R, Ferrari M. Noninvasive measurement of cerebral hemoglobin oxygen saturation using two near infrared spectroscopy approaches. *J Biomed Opt*. 2000;5(2):201-5.

279. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119(3):417-23.
280. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 2004;89(1):37-40.
281. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med*. 1987;316(13):764-70.
282. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Effect of early targeted indomethacin on the ductus arteriosus and blood flow to the upper body and brain in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(6):F477-82.
283. Appleton RS, Graham TP, Jr, Cotton RB, Moreau GA, Boucek RJ, Jr. Decreased early diastolic function after indomethacin administration in premature infants. *J Pediatr*. 1988;112(3):447-51.
284. Bucher HU, Wolf M, Keel M, von Siebenthal K, Duc G. Effect of aminophylline on cerebral haemodynamics and oxidative metabolism in premature infants. *Eur J Pediatr*. 1994;153(2):123-8.
285. Tracy MB, Klimek J, Hinder M, Ponnampalam G, Tracy SK. Does caffeine impair cerebral oxygenation and blood flow velocity in preterm infants? *Acta Paediatr*. 2010 Sep;99(9):1319-23.
286. Shortland DB, Field D, Archer LN, Gibson NA, Woods KL, Evans DH, Levene MI. Cerebral haemodynamic effects of changes in positive end expiratory pressure in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1989;64(4 Spec No):465-9.
287. Mishra R, Golombek SG, Ramirez-Tolentino SR, Das S, La Gamma EF. Low-birth-weight neonates exhibit a physiological set-point to regulate CO<sub>2</sub>: an untapped potential to minimize volutrauma-associated lung injury. *Am J Perinatol*. 2003;20(8):453-63.
288. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 1963;32:793-800.
289. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics*. 1966;37(3):403-8.



290. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Jr, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castaneda AR, Newburger JW. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*. 1995;92(8):2226-35.
291. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. : Saunders; 2008.
292. Pellicer A, Cabanas F, Garcia-Alix A, Perez Rodriguez J, Quero J. Natural history of ventricular dilatation in preterm infants: prognostic significance. *Pediatr Neurol* 1993 Mar-Apr;9(2):108-114.
293. Nelson JC, Yoo EW, Wilcox RB. Accuracy issues in free thyroxine testing methods. *Semin Perinatol*. 2008;32(6):403-6.
294. Silverman N. Quantitative methods to enhance morphological information using M-mode Doppler and cross sectional ultrasound. En: Silverman N, editor. *Paediatric echocardiography*. London: Williams & Wilkins; 1993. p. 35-108.
295. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. Abnormal vascular connections and structures. Patent ductus arteriosus. Snider, A.R.; Serwer, G.A.; Ritter, S.B. ed. *Echocardiography in pediatric heart disease*. St. Louis: Mosby-Year book; 1997. p. 452-9.
296. Snider AR. Methods for obtaining quantitative information from the echocardiographic examination. 2nd ed. En: Snider AR, Serwer GA, Ritter SB, editores. *Echocardiography in pediatric heart disease*. St. Louis, Missouri: Mosby; 1997. p. 133-234.
297. Tsai-Goodman B, Martin RP, Marlow N, Skinner JR. The repeatability of echocardiographic determination of right ventricular output in the newborn. *Cardiol Young*. 2001;11(2):188-94.
298. El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(5):F419-22.
299. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. *Arch Dis Child*. 1993;68(1 Spec No):58-61.
300. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*. 2000;137(1):68-72.
301. Silverman N. Patent ductus arteriosus. En: Silverman N, editor. *Paediatric echocardiography*. London: Williams & Wilkins; 1993. p. 167-77.

302. Davidson CJ, Bonow RO. *Cateterismo cardiaco*. 6th ed. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editores. *Braunwald's Cardiología*. Madrid: Marbán Libros, S.L.; 2004. p. 442-75.
303. Chan KL, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Tajik AJ. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(3):549-54.
304. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants?. *Pediatr Res*. 2008 Jan;63(1):89-94.
305. Evans N. Functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. En: Kleinman CS, Seri I, Polin RA, editores. *Hemodynamics and Cardiology. Neonatology questions and controversies*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 83-108.
306. Evans N, Kluckow M, Currie A. Range of echocardiographic findings in term neonates with high oxygen requirements. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78(2):F105-11.
307. Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EO. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta*. 1988;933(1):184-92.
308. Essenpries M, Cope M, Elwell CE. Wavelength dependence of the differential pathlength factor and the long slope in the time resolved tissue spectroscopy. En: Dirnagl U, editor. *New York: Plenum Press*; 1993. p. 9-20.
309. Thorniley MS, Lane NJ, Manek S, Green CJ. Non-invasive measurement of respiratory chain dysfunction following hypothermic renal storage and transplantation. *Kidney Int*. 1994;45(5):1489-96.
310. Wyatt JS, Edwards AD, Cope M, Delpy DT, McCormick DC, Potter A, Reynolds EO. Response of cerebral blood volume to changes in arterial carbon dioxide tension in preterm and term infants. *Pediatr Res*. 1991;29(6):553-7.
311. Tsuji M, duPlessis A, Taylor G, Crocker R, Volpe JJ. Near infrared spectroscopy detects cerebral ischemia during hypotension in piglets. *Pediatr Res*. 1998;44(4):591-5.
312. Soul JS, Taylor GA, Wypij D, Duplessis AJ, Volpe JJ. Noninvasive detection of changes in cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy in a piglet model of hydrocephalus. *Pediatr Res*. 2000;48(4):445-9.
313. Nagdyman N, Fleck T, Schubert S, Ewert P, Peters B, Lange PE, Abdul-Khaliq H. Comparison between cerebral tissue oxygenation index measured by near-infrared

*spectroscopy and venous jugular bulb saturation in children. Intensive Care Med.* 2005;31(6):846-50.

314. Nagdyman N, Ewert P, Peters B, Miera O, Fleck T, Berger F. Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(2):160-6.

315. Report of working group of the British Association of Perinatal Medicine and Neonatal Nurses Association on categories of babies requiring neonatal care. *Arch Dis Child.* 1992;67(7 Spec No):868-9.

316. Linn M, Yoder BA, Clark RH. Increasing Supplemental Thyroid Hormone Use among Premature Infants Born at 23 to 32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol.* 2010.

317. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Snijders RJ, Felton CV, McGregor AM. Thyroid function in small for gestational age fetuses. *Obstet Gynecol.* 1991;77(5):701-6.

318. Rovet JF. In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2004;144(6):698-700.

319. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, Nelson JC, Lafranchi SH. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2002;141(6):786-92.

320. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006 Jun;117(6):2290-303.

321. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid.* 1999 Jul;9(7):735-40.

322. Bianco AC. Metabolic effects of thyroid hormones-beyond traditional prospects. *Thyroid.* 2008;18(2):99-100.

323. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1704-12.

324. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics.* 1993;91(3):617-23.

325. Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr*. 1996;129(4):506-12.
326. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Left ventricular contractility in extremely premature infants in the first day and response to inotropes. *Pediatr Res*. 2007;61(3):335-40.
327. Osborn DA, Evans N, Kluckow M, Bowen JR, Rieger I. Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. *Pediatrics*. 2007;120(2):372-80.
328. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Echocardiographic assessment of blood flow volume in the superior vena cava and descending aorta in the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Jan;93(1):F24-8.
329. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Relationship between blood pressure and blood flow in newborn preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Jan;93(1):F29-32.
330. Rowland DG, Gutgesell HP. Noninvasive assessment of myocardial contractility, preload, and afterload in healthy newborn infants. *Am J Cardiol*. 1995;75(12):818-21.
331. Noori S, Seri I. Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev*. 2005;81(5):399-404.
332. Anderson PA. The heart and development. *Semin Perinatol*. 1996;20(6):482-509.
333. Harada K, Shiota T, Takahashi Y, Tamura M, Toyono M, Takada G. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular output and left ventricular diastolic filling changes in the first day of life. *Pediatr Res*. 1994;35(4 Pt 1):506-9.
334. Negrine RJ, Chikermane A, Wright JG, Ewer AK. Assessment of myocardial function in neonates using tissue Doppler imaging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Oct 30. [Epub ahead of print].
335. Mori K, Nakagawa R, Nii M, Edagawa T, Takehara Y, Inoue M, Kuroda Y. Pulsed wave Doppler tissue echocardiography assessment of the long axis function of the right and left ventricles during the early neonatal period. *Heart*. 2004;90(2):175-80.
336. Clark SJ, Yoxall CW, Subhedar NV. Measurement of right ventricular volume in healthy term and preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87(2):F89,93; discussion F93-4.

337. van Dijk-Ottens M, Vos IH, Cornelissen PW, de Bruin A, Everts ME. Thyroid hormone-induced cardiac mechano growth factor expression depends on beating activity. *Endocrinology*. 2010;151(2):830-8.
338. Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality--results from the Framingham Study. *Cardiology*. 1992;81(4-5):291-8.
339. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1454-9.
340. Malcus P, Kjellmer I, Lingman G, Marsal K, Thiringer K, Rosen KG. Diameters of the common carotid artery and aorta change in different directions during acute asphyxia in the fetal lamb. *J Perinat Med*. 1991;19(4):259-67.
341. Hudson I, Houston A, Aitchison T, Holland B, Turner T. Reproducibility of measurements of cardiac output in newborn infants by Doppler ultrasound. *Arch Dis Child*. 1990;65(1 Spec No):15-9.
342. Southall DP, Richards J, Mitchell P, Brown DJ, Johnston PG, Shinebourne EA. Study of cardiac rhythm in healthy newborn infants. *Br Heart J*. 1980;43(1):14-20.
343. Georgieff MK, Mills MM, Gomez-Marin O, Sinaiko AR. Rate of change of blood pressure in premature and full term infants from birth to 4 months. *Pediatr Nephrol*. 1996;10(2):152-5.
344. Shortland DB, Evans DH, Levene MI. Blood pressure measurements in very low birth weight infants over the first week of life. *J Perinat Med*. 1988;16(2):93-7.
345. Spinazzola RM, Harper RG, de Soler M, Lesser M. Blood pressure values in 500-to 750-gram birthweight infants in the first week of life. *J Perinatol*. 1991;11(2):147-51.
346. Emery EF, Greenough A. Neonatal blood pressure levels of preterm infants who did and did not develop chronic lung disease. *Early Hum Dev*. 1992;31(2):149-56.
347. Engle WD. Definition of normal blood pressure range: the elusive target. 1st ed. En: Kleinman CS, Seri I, Polin RA, editores. *Hemodynamics and Cardiology. Neonatology questions and controversies*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 39-64.
348. Engle WD, Arant BS, Jr, Wiriathian S, Rosenfeld CR. Diuresis and respiratory distress syndrome: physiologic mechanisms and therapeutic implications. *J Pediatr*. 1983;102(6):912-7.

349. Joppich R, Scherer B, Weber PC. Renal prostaglandins: relationship to the development of blood pressure and concentrating capacity in pre-term and full term healthy infants. *Eur J Pediatr*. 1979;132(4):253-9.
350. Joppich R, Hauser I. Urinary prostacyclin and thromboxane A2 metabolites in preterm and full-term infants in relation to plasma renin activity and blood pressure. *Biol Neonate*. 1982;42(3-4):179-84.
351. Arens Y, Chapados RA, Cox BE, Kamm KE, Rosenfeld CR. Differential development of umbilical and systemic arteries. II. Contractile proteins. *Am J Physiol*. 1998;274(6 Pt 2):R1815-23.
352. Chern J, Kamm KE, Rosenfeld CR. Smooth muscle myosin heavy chain isoforms are developmentally regulated in male fetal and neonatal sheep. *Pediatr Res*. 1995;38(5):697-703.
353. Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev*. 2005;81(5):429-37.
354. Mandelbaum VH, Alverson DC, Kirchgessner A, Linderkamp O. Postnatal changes in cardiac output and haemorheology in normal neonates born at full term. *Arch Dis Child*. 1991;66(4 Spec No):391-4.
355. Alverson DC, Aldrich M, Angelus P, Backstrom C, Werner S. Longitudinal trends in left ventricular cardiac output in healthy infants in the first year of life. *J Ultrasound Med*. 1987;6(9):519-24.
356. Groves AM. Cardiac magnetic resonance in the study of neonatal haemodynamics. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011 Feb;16(1):36-41.
357. Groves AM, Chiesa G, Durighel G, Goldring ST, Fitzpatrick JA, Uribe S, Razavi R, Hajnal JV, Edwards AD. Functional cardiac MRI in preterm and term newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 Mar;96(2):F86-91.
358. Dullenkopf A, Kolarova A, Schulz G, Frey B, Baenziger O, Weiss M. Reproducibility of cerebral oxygenation measurement in neonates and infants in the clinical setting using the NIRO 300 oximeter. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3):344-7.
359. Weiss M, Dullenkopf A, Kolarova A, Schulz G, Frey B, Baenziger O. Near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation reading in neonates and infants is associated with central venous oxygen saturation. *Paediatr Anaesth*. 2005;15(2):102-9.
360. Naulaers G, Morren G, Van Huffel S, Casaer P, Devlieger H. Cerebral tissue oxygenation index in very premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87(3):F189-92.

361. Naulaers G, Morren G, Van Huffel S, Casaer P, Devlieger H. Measurement of tissue oxygenation index during the first three days in premature born infants. *Adv Exp Med Biol.* 2003;510:379-83.
362. Meek JH, Tyszczuk L, Elwell CE, Wyatt JS. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81(1):F15-8.
363. Agata Y, Hiraishi S, Oguchi K, Misawa H, Horiguchi Y, Fujino N, Yashiro K, Shimada N. Changes in left ventricular output from fetal to early neonatal life. *J Pediatr.* 1991;119(3):441-5.
364. Portman MA. Thyroid hormone regulation of perinatal cardiovascular function. *Semin Perinatol.* 2008;32(6):419-22.
365. Novitzky D, Human PA, Cooper DK. Inotropic effect of triiodothyronine following myocardial ischemia and cardiopulmonary bypass: an experimental study in pigs. *Ann Thorac Surg.* 1988;45(1):50-5.
366. Novitzky D, Human PA, Cooper DK. Effect of triiodothyronine (T3) on myocardial high energy phosphates and lactate after ischemia and cardiopulmonary bypass. An experimental study in baboons. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(4):600-7.
367. Bilezikian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha- and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr Rev.* 1983;4(4):378-88.
368. Dimmick S, Badawi N, Randell T. Thyroid hormone supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3)(3):CD004220.
369. Crantz FR, Silva JE, Larsen PR. An analysis of the sources and quantity of 3,5,3'-triiodothyronine specifically bound to nuclear receptors in rat cerebral cortex and cerebellum. *Endocrinology.* 1982;110(2):367-75.
370. Calvo R, Obregon MJ, Ruiz de Ona C, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest.* 1990;86(3):889-99.
371. Napoli R, Guardasole V, Angelini V, Zarra E, Terracciano D, D'Anna C, Matarazzo M, Oliviero U, Macchia V, Sacca L. Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):250-4.

372. van Doorn J, Roelfsema F, van der Heide D. Concentrations of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine at 34 different sites in euthyroid rats as determined by an isotopic equilibrium technique. *Endocrinology*. 1985;117(3):1201-8.
373. Guadano-Ferraz A, Obregon MJ, St Germain DL, Bernal J. The type 2 iodothyronine deiodinase is expressed primarily in glial cells in the neonatal rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(19):10391-6.
374. Tu HM, Kim SW, Salvatore D, Bartha T, Legradi G, Larsen PR, Lechan RM. Regional distribution of type 2 thyroxine deiodinase messenger ribonucleic acid in rat hypothalamus and pituitary and its regulation by thyroid hormone. *Endocrinology*. 1997;138(8):3359-68.
375. Abe T, Suzuki T, Unno M, Tokui T, Ito S. Thyroid hormone transporters: recent advances. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(5):215-20.
376. Pizzagalli F, Hagenbuch B, Stieger B, Klenk U, Folkers G, Meier PJ. Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter. *Mol Endocrinol*. 2002;16(10):2283-96.
377. Sugiyama D, Kusuhara H, Taniguchi H, Ishikawa S, Nozaki Y, Aburatani H, Sugiyama Y. Functional characterization of rat brain-specific organic anion transporter (Oatp14) at the blood-brain barrier: high affinity transporter for thyroxine. *J Biol Chem*. 2003;278(44):43489-95.





## **BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA**



## BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

---

- Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr*. 1995;126(1):122-7.
- Agata Y, Hiraishi S, Misawa H, Hirota H, Nowatari M, Hiura K, Fujino N, Oguchi K, Horiguchi Y. Regional blood flow distribution and left ventricular output during early neonatal life: a quantitative ultrasonographic assessment. *Pediatr Res*. 1994;36(6):805-10.
- Agata Y, Hiraishi S, Oguchi K, Nowatari M, Hiura K, Yashiro K, Shimoda T. Changes in pulmonary venous flow pattern during early neonatal life. *Br Heart J*. 1994;71(2):182-6.
- Appleton RS, Graham TP, Jr, Cotton RB, Moreau GA, Boucek RJ, Jr. Altered early left ventricular diastolic cardiac function in the premature infant. *Am J Cardiol*. 1987;59(15):1391-4.
- Armstrong WF, Feigenbaum H. Ecocardiografía. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editores. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. p. 192-288.
- Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2007;167(13):1428-32.
- Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):5023-7.
- Bates JM, St Germain DL, Galton VA. Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2, and D3, in the developing rat. *Endocrinology*. 1999;140(2):844-51.
- Beeram MR, Wilson DP. Hypothyroxinemia of prematurity: rite of passage or therapeutic necessity? *Tex Med*. 2000;96(11):60-3.
- Berbel P, Navarro D, Ausó E, Varea E, Rodríguez AE, Ballesta JJ, Salinas M, Flores E, Faura CC, de Escobar GM. Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: an experimental model for human prematurity. *Cereb Cortex*. 2010 Jun;20(6):1462-75.
- Bernal NP, Hoffman GM, Ghanayem NS, Arca MJ. Cerebral and somatic near-infrared spectroscopy in normal newborns. *J Pediatr Surg*. 2010;45(6):1306-10.

- Biondi B, Lombardi G, Palmieri EA. Screening and treatment for subclinical thyroid disease. *JAMA*. 2004;291(13):1562; author reply 1562-3.
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):968-74.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986 Feb 8;1(8476):307-10.
- Bongers-Schokking JJ, Schopman W. Thyroid function in healthy normal, low birthweight and preterm infants. *Eur J Pediatr*. 1984;143(2):117-22.
- Brazy JE. Cerebral oxygen monitoring with near infrared spectroscopy: clinical application to neonates. *J Clin Monit*. 1991;7(4):325-34.
- Brien TG, Fay JA, Griffin EA. Thyroid status in the newborn infant. Effective thyroxine ratio and free thyroxine index. *Arch Dis Child*. 1974;49(3):225-7.
- Brown DW, Hadway J, Lee TY. Near-infrared spectroscopy measurement of oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen in newborn piglets. *Pediatr Res*. 2003;54(6):861-7.
- Bucher HU, Edwards AD, Lipp AE, Duc G. Comparison between near infrared spectroscopy and <sup>133</sup>Xenon clearance for estimation of cerebral blood flow in critically ill preterm infants. *Pediatr Res*. 1993;33(1):56-60.
- Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Clemente M, Salcedo S, Almar J. Thyroid function in 76 sick preterm infants 30-36 weeks: results from a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(3):237-43.
- Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Potau N, Almar J, Salcedo S, Clemente M, Yeste D. Thyroid function in seventy-five healthy preterm infants thirty to thirty-five weeks of gestational age: a prospective and longitudinal study during the first year of life. *Thyroid*. 2004;14(6):435-42.
- Claessens TE, De Sutter J, Vanhercke D, Segers P, Verdonck PR. New echocardiographic applications for assessing global left ventricular diastolic function. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(6):823-41.
- Clark SJ, Yoxall CW, Subhedar NV. Right ventricular volume measurements in ventilated preterm neonates. *Pediatr Cardiol*. 2004;25(2):149-53.
- Clark SJ, Yoxall CW, Subhedar NV. Right ventricular performance in hypotensive preterm neonates treated with dopamine. *Pediatr Cardiol*. 2002;23(2):167-70.
- Clemente M, Ruiz-Cuevas P, Carrascosa A, Potau N, Almar J, Salcedo S, Yeste D. Thyroid function in preterm infants 27-29 weeks of gestational age during the first four months of life: results from a prospective study comprising 80 preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(12):1269-80.
- Colan SD. Assessment of ventricular and myocardial performance. 2nd ed. En: keane JF, Lock JE, Fyler DC, editores. *NADAS' Pediatric Cardiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 251-73.

- Croteau W, Davey JC, Galton VA, St Germain DL. Cloning of the mammalian type II iodothyronine deiodinase. A selenoprotein differentially expressed and regulated in human and rat brain and other tissues. *J Clin Invest.* 1996;98(2):405-17.
- Dani C, Bertini G, Cecchi A, Corsini I, Pratesi S, Rubaltelli FF. Brain haemodynamic effects of nasal continuous airway pressure in preterm infants of less than 30 weeks' gestation. *Acta Paediatr.* 2007;96(10):1421-5.
- Danzi S, Klein I. Potential uses of T3 in the treatment of human disease. *Clin Cornerstone.* 2005;7 Suppl 2:S9-15.
- Danzi S, Klein I, Portman MA. Effect of triiodothyronine on gene transcription during cardiopulmonary bypass in infants with ventricular septal defect. *Am J Cardiol.* 2005;95(6):787-9.
- De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, van der Aa RP, Jaarsma W. Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J.* 2003;146(3):411-9.
- de Waal K, Evans N, van der Lee J, van Kaam A. Effect of lung recruitment on pulmonary, systemic, and ductal blood flow in preterm infants. *J Pediatr.* 2009;154(5):651-5.
- de Zegher F, Vanhole C, Van den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis JD. Properties of thyroid-stimulating hormone and cortisol secretion by the human newborn on the day of birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):576-81.
- Diamond FB, Jr, Root AW. Thyroid function in the preterm infant. *Adv Exp Med Biol.* 1991;299:227-41.
- Diamond FB, Parks JS, Tenore A, Marino JM, Bongiovanni AM. Hypothyroxinemia in sick and well preterm infants. *Clin Pediatr (Phila).* 1979;18(9):555, 559-61.
- Dillmann WH, Gloss BR. The role of thyroid hormone receptors in the heart. *Methods Mol Biol.* 2002;202:55-70.
- Dorr M, Empen K, Robinson DM, Wallaschofski H, Felix SB, Volzke H. The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):145-52.
- Dorr M, Robinson DM, Wallaschofski H, Schwahn C, John U, Felix SB, Volzke H. Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):530-4.
- Dorr M, Ruppert J, Robinson DM, Kors JA, Felix SB, Volzke H. The relation of thyroid function and ventricular repolarization: decreased serum thyrotropin levels are associated with short rate-adjusted QT intervals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4938-42.

- Dorr M, Ruppert J, Wallaschofski H, Felix SB, Volzke H. The association of thyroid function and heart valve sclerosis. Results from a population-based study. *Endocr J*. 2008;55(3):495-502.
- Drighil A, Madias JE, Mathewson JW, El Mosalami H, El Badaoui N, Ramdani B, Bennis A. Haemodialysis: effects of acute decrease in preload on tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic function of the left and right ventricles. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):530-5.
- Eehalt S, Kehrner M, Goelz R, Poets C, Schoning M. Cerebral blood flow volume measurements with ultrasound: Interobserver reproducibility in preterm and term neonates. *Ultrasound Med Biol*. 2005;31(2):191-6.
- Erenberg A. Thyroid function in the preterm infant. *Pediatr Clin North Am*. 1982;29(5):1205-11.
- Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregon MJ, de Escobar GM. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology*. 1996;137(6):2490-502.
- Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Hernandez A, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Regulation of iodothyronine deiodinase activity as studied in thyroidectomized rats infused with thyroxine or triiodothyronine. *Endocrinology*. 1997;138(6):2559-68.
- Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;75(3):F183-6.
- Fisher DA. Thyroid function and dysfunction in premature infants. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;4(4):317-28.
- Fisher DA. Hypothyroxinemia in premature infants: is thyroxine treatment necessary? *Thyroid*. 1999;9(7):715-20.
- Fisher DA. Thyroid function in the premature infant. *Am J Dis Child*. 1977;131(8):842-4.
- Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med*. 1981;304(12):702-12.
- Franklin RC, Purdie GL, O'Grady CM. Neonatal thyroid function: prematurity, prenatal steroids, and respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child*. 1986;61(6):589-92.
- Galderisi M, Dini FL, Temporelli PL, Colonna P, de Simone G. Doppler echocardiography for the assessment of left ventricular diastolic function: methodology, clinical and prognostic value. *Ital Heart J Suppl*. 2004;5(2):86-97.
- Golombek SG, LaGamma EF, Paneth N. Treatment of transient hypothyroxinemia of prematurity: a survey of neonatal practice. *J Perinatol*. 2002;22(7):563-5.
- Greisen G. Cerebral blood flow and energy metabolism in the newborn. *Clin Perinatol*. 1997;24(3):531-46.

- Greisen G. Autoregulation of vital and nonvital organ blood flow in the preterm and term neonate. 1st ed. En: Kleinman CS, Seri I, Polin RA, editores. *Hemodynamics and cardiology. Neonatology questions and controversies*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 19-38.
- Gupta MP. Factors controlling cardiac myosin-isoform shift during hypertrophy and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;43(4):388-403.
- Harkavy KL, Enecio CE. Free thyroxine levels in hospitalized newborns: depressed levels in critical, nonthyroidal illness. *J Perinatol*. 1991;11(2):117-21.
- Hong T, Paneth N. Maternal and infant thyroid disorders and cerebral palsy. *Semin Perinatol*. 2008;32(6):438-45.
- Hudson I, Cooke A, Holland B, Houston A, Jones JG, Turner T, Wardrop CA. Red cell volume and cardiac output in anaemic preterm infants. *Arch Dis Child*. 1990;65(7 Spec No):672-5.
- Ichihashi K, Ewert P, Welmitz G, Lange PE. Change in cardiac diastolic function in neonates. *Heart Vessels*. 1997;12(5):216-20.
- Isaaz K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic functions. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17(5):431-42.
- Kantor Herring MJ, Leef KH, Locke RG, Stefano JL, Bartoshesky L, Paul DA. Are perinatal risk factors helpful in predicting and optimizing treatment strategies for transient hypothyroxinemia in very-low-birth-weight infants? *Am J Perinatol*. 2003;20(6):333-9.
- Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Schultheiss HP, Pauschinger M, Tschope C. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007;116(6):637-47.
- Kelleher AS, Clark RH, Steinbach M, Chace DH, Spitzer AR, *Pediatrix Amino-Acid Study Group*. The influence of amino-acid supplementation, gestational age and time on thyroxine levels in premature neonates. *J Perinatol*. 2008;28(4):270-4.
- Kindermann M, Reil JC, Pieske B, van Veldhuisen DJ, Bohm M. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction: what is the evidence? *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18(8):280-92.
- Klein AH, Foley B, Foley TP, MacDonald HM, Fisher DA. Thyroid function studies in cord blood from premature infants with and without RDS. *J Pediatr*. 1981;98(5):818-20.
- Klein I. Thyroid and the heart. *Thyroid*. 2002;12(6):439.
- Klein I. Clinical, metabolic, and organ-specific indices of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):415,27, ix.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone: targeting the vascular smooth muscle cell. *Circ Res*. 2001;88(3):260-1.



- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone-targeting the heart. *Endocrinology*. 2001;142(1):11-2.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1998;81(4):490-1.
- Klemperer JD. Thyroid hormone and cardiac surgery. *Thyroid*. 2002;12(6):517-21.
- Klemperer JD, Klein IL, Ojamaa K, Helm RE, Gomez M, Isom OW, Krieger KH. Triiodothyronine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(5):1323,7; discussion 1328-9.
- Klemperer JD, Ojamaa K, Klein I. Thyroid hormone therapy in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 1996;38(4):329-36.
- Klemperer JD, Zelano J, Helm RE, Berman K, Ojamaa K, Klein I, Isom OW, Krieger K. Triiodothyronine improves left ventricular function without oxygen wasting effects after global hypothermic ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(3):457-65.
- Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr*. 1995;127(5):774-9.
- Kohelet D, Arbel E, Goldberg M, Arlazzoroff A. Transient neonatal hypothyroxinemia and the auditory brainstem evoked response. *Pediatr Res*. 1992;32(5):530-1.
- Kohler B, Schnabel D, Biebermann H, Gruters A. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropinemia: normal thyroid function and physical development at the ages of 6-14 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1563-7.
- Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(1):57-75.
- Kusaka T, Okubo K, Nagano K, Isobe K, Itoh S. Cerebral distribution of cardiac output in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(1):F77-8.
- La Gamma EF. Transient hypothyroxinemia of prematurity. Introduction. *Semin Perinatol*. 2008;32(6):377-9.
- LaFranchi S. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid*. 1999;9(1):71-8.
- Lammertsma AA, Brooks DJ, Beaney RP, Turton DR, Kensett MJ, Heather JD, Marshall J, Jones T. In vivo measurement of regional cerebral haematocrit using positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1984;4(3):317-22.

- Lemarchand-Beraud T, Genazzani AR, Bagnoli F, Casoli M. Thyroid function in the premature and the full term newborn. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1972;70(3):445-53.
- Liem KD, Greisen G. Monitoring of cerebral haemodynamics in newborn infants. *Early Hum Dev*. 2010;86(3):155-8.
- Lorch SM, Ludomirsky A, Singh GK. Maturation and growth-related changes in left ventricular longitudinal strain and strain rate measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy pediatric population. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(11):1207-15.
- Mainwaring RD, Healy RM, Meier FA, Nelson JC, Norwood WI. Reduction in levels of triiodothyronine following the first stage of the Norwood reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*. 2001;11(3):295-300.
- Mainwaring RD, Lamberti JJ, Carter TL, Jr, Nelson JC. Reduction in triiodothyronine levels following modified Fontan procedure. *J Card Surg*. 1994;9(3):322-31.
- Mainwaring RD, Nelson JC. Supplementation of thyroid hormone in children undergoing cardiac surgery. *Cardiol Young*. 2002;12(3):211-7.
- Manns JJ, Shepherd AM, Crooks J, Adamson DG. Measurement of cardiac muscle relaxation in hypothyroidism. *Br Med J*. 1976;1(6022):1366-8.
- Martin CR, Van Marter LJ, Allred EN, Leviton A. Growth-restricted premature infants are at increased risk for low thyroxine. *Early Hum Dev*. 2001;64(2):119-28.
- Marcucci C, Lauer R, Mahajan A. New echocardiographic techniques for evaluating left ventricular myocardial function. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;12(4):228-47.
- Morreale de Escobar G, Ares S. The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):713-6.
- Moya F, Mena P, Foradori A, Becerra M, Inzunza A, Germain A. Effect of maternal administration of thyrotropin releasing hormone on the preterm fetal pituitary-thyroid axis. *J Pediatr*. 1991;119(6):966-71.
- Mussa GC, Bona G, Silvestro L, Bertino E. TSH and thyroid hormone response to TRH in full-term, small-for-gestational-age, and preterm newborn infants during the first 24 hours of life. *Minerva Pediatr*. 1981;33(8):333-48.
- Nagashima K, Onigata K, Yagi H, Kuroume T. Transport of triiodothyronine by erythrocytes from premature and term infants. *Biol Neonate*. 1993;64(6):354.
- Nahum J, Bensaid A, Dussault C, Macron L, Clemence D, Bouhemad B, Monin JL, Rande JL, Gueret P, Lim P. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):249-56.

- Naulaers G, Cossey V, Morren G, Van Huffel S, Casaer P, Devlieger H. Continuous measurement of cerebral blood volume and oxygenation during rewarming of neonates. *Acta Paediatr.* 2004;93(11):1540-2.
- Naulaers G, Delanghe G, Allegaert K, Debeer A, Cossey V, Vanhole C, Casaer P, Devlieger H, Van Overmeire B. Ibuprofen and cerebral oxygenation and circulation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(1):F75-6.
- Naulaers G, Meyns B, Miserez M, Leunens V, Van Huffel S, Casaer P, Weindling M, Devlieger H. Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets. *Neonatology.* 2007;92(2):120-6.
- Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25 Suppl 1:9-22.
- Noone MA, Sellwood M, Meek JH, Wyatt JS. Postnatal adaptation of cerebral blood flow using near infrared spectroscopy in extremely preterm infants undergoing high-frequency oscillatory ventilation. *Acta Paediatr.* 2003;92(9):1079-84.
- Novitzky D. Novel actions of thyroid hormone: the role of triiodothyronine in cardiac transplantation. *Thyroid.* 1996;6(5):531-6.
- Novitzky D. Heart transplantation, euthyroid sick syndrome, and triiodothyronine replacement. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(4 Pt 2):S196-8.
- Novitzky D, Fontanet H, Snyder M, Coblio N, Smith D, Parsonnet V. Impact of triiodothyronine on the survival of high-risk patients undergoing open heart surgery. *Cardiology.* 1996;87(6):509-15.
- Obregon MJ, Calvo RM, Del Rey FE, de Escobar GM. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocr Dev.* 2007;10:86-98.
- Oddie TH, Fisher DA, Bernard B, Lam RW. Thyroid function at birth in infants of 30 to 45 weeks' gestation. *J Pediatr.* 1977;90(5):803-6.
- Pachucki J, Hopkins J, Peeters R, Tu H, Carvalho SD, Kaulbach H, Abel ED, Wondisford FE, Ingwall JS, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase transgene expression in the mouse heart causes cardiac-specific thyrotoxicosis. *Endocrinology.* 2001;142(1):13-20.
- Paneth N. Does transient hypothyroxinemia cause abnormal neurodevelopment in premature infants? *Clin Perinatol.* 1998;25(3):627-43.
- Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartoshesky L. Thyroid function in very-low-birth-weight infants with intraventricular hemorrhage. *Clin Pediatr (Phila).* 2000;39(11):651-6.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein

- K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50.
- Peeters RP, Friesema EC, Docter R, Hennemann G, Visser TJ. Effects of thyroid state on the expression of hepatic thyroid hormone transporters in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(6):E1232-8.
  - Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4559-65.
  - Pena JL, da Silva MG, Faria SC, Salemi VM, Mady C, Baltabaeva A, Sutherland GR. Quantification of regional left and right ventricular deformation indices in healthy neonates by using strain rate and strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(4):369-75.
  - Pena JL, da Silva MG, Alves JM, Jr, Salemi VM, Mady C, Baltabaeva A, Sutherland GR. Sequential changes of longitudinal and radial myocardial deformation indices in the healthy neonate heart. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(3):294-300.
  - Portman MA, Qian K, Krueger J, Ning XH. Direct action of T3 on phosphorylation potential in the sheep heart in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(5):H2484-90.
  - Portman MA, Xiao Y, Qian K, Tucker RL, Parish SM, Ning XH. Thyroid hormone coordinates respiratory control maturation and adenine nucleotide translocator expression in heart in vivo. *Circulation*. 2000;102(11):1323-9.
  - Radetti G, Renzullo L, Gottardi E, D'Addato G, Messner H. Altered thyroid and adrenal function in children born at term and preterm, small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6320-4.
  - Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr*. 2001;139(2):182-8.
  - Redding RA, Pereira C. Thyroid function in respiratory distress syndrome (RDS) of the newborn. *Pediatrics*. 1974;54(4):423-8.
  - Rein AJ, Hsieh KS, Elixson M, Colan SD, Lang P, Sanders SP, Castaneda AR. Cardiac output estimates in the pediatric intensive care unit using a continuous-wave 122. Doppler computer: validation and limitations of the technique. *Am Heart J*. 1986;112(1):97-103.
  - Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(6):630-3.

- Reuss ML, Paneth N, Lorenz JM, Susser M. Correlates of low thyroxine values at newborn screening among infants born before 32 weeks gestation. *Early Hum Dev.* 1997;47(2):223-33.
- Root AW. Thyroid function in extremely premature neonates: a reference database. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(12):1267-8.
- Rutter N, Evans N. Cardiovascular effects of an intravenous bolus of morphine in the ventilated preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83(2):F101-3.
- Sack J, Mashiach S, Barkai G, Lunenfeld B, Brish M, Goldman B, Serr DM. Intra-amniotic thyroxine (T4) absorption by the premature human foetus. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1979;90(2):361-4.
- Schmitz L, Stiller B, Koch H, Koehne P, Lange P. Diastolic left ventricular function in preterm infants with a patent ductus arteriosus: a serial Doppler echocardiography study. *Early Hum Dev.* 2004;76(2):91-100.
- Sinha AK, Cane C, Kempley ST. Blood flow in the common carotid artery in term and preterm infants: reproducibility and relation to cardiac output. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(1):F31-5.
- Skov L, Pryds O, Greisen G. Estimating cerebral blood flow in newborn infants: comparison of near infrared spectroscopy and <sup>133</sup>Xe clearance. *Pediatr Res.* 1991;30(6):570-3.
- Stevenson SS, Ranowski TS. Some effects of thyroid or thyroxin upon premature infants. *AMA Am J Dis Child.* 1953;86(3):327-30.
- Stevenson SS, Wirth P, Bastiani R, Danowski TS. Some effects of exogenous thyroid or thyroxin upon premature infants. *Pediatrics.* 1953;12(3:1):263-71.
- Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA.* 1990;263(11):1529-32.
- Surks MI, DeFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *JAMA.* 1996;275(19):1495-8.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291(2):228-38.
- Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med.* 1995;333(25):1688-94.
- Swanson JA, Berseth CL. Continuing care for the preterm infant after dismissal from the neonatal intensive care unit. *Mayo Clin Proc.* 1987;62(7):613-22.
- Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. Use of transesophageal Doppler ultrasonography in ventilated pediatric patients: derivation of cardiac output. *Crit Care Med.* 2000;28(6):2045-50.

- Tina LG, Frigiola A, Abella R, Artale B, Puleo G, D'Angelo S, Musmarra C, Tagliabue P, Li Volti G, Florio P, Gazzolo D. Near Infrared Spectroscopy in healthy preterm and term newborns: correlation with gestational age and standard monitoring parameters. *Curr Neurovasc Res.* 2009;6(3):148-54.
- Tsai-Goodman B, Thorne G, Whittingham TA, Halliwell M, Martin RP, Marlow N, Skinner JR. Development of a system to record cardiac output continuously in the newborn. *Pediatr Res.* 1999;46(5):621-5.
- Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Friedman Z, Murray F, Kulin HE, Kaplan M, Utiger R. Thyroid function in the preterm infant: a longitudinal assessment. *J Pediatr.* 1978;92(6):968-73.
- Van de Veire NR, De Sutter J, Bax JJ, Roelandt JR. Technological advances in tissue Doppler imaging echocardiography. *Heart.* 2008;94(8):1065-74.
- van den Hove MF, Beckers C, Devlieger H, de Zegher F, De Nayer P. Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: effect of thyroxine treatment. *Biochimie.* 1999;81(5):563-70.
- van der Heide SM, Visser TJ, Everts ME, Klaren PH. Metabolism of thyroid hormones in cultured cardiac fibroblasts of neonatal rats. *J Endocrinol.* 2002;174(1):111-9.
- van der Putten HH, Joosten BJ, Klaren PH, Everts ME. Characterization of uptake and compartmentalization of 3,5,3'-tri-iodothyronine in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *J Endocrinol.* 2001;171(1):183-92.
- Van Wassenae AG, Kok JH, Briet JM, van Baar AL, de Vijlder JJ. Thyroid function in preterm newborns; is T4 treatment required in infants < 27 weeks' gestational age? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105 Suppl 4:12-8.
- Vanderhaegen J, Naulaers G, Vanhole C, De Smet D, Van Huffel S, Vanhaesebrouck S, Devlieger H. The effect of changes in tPCO2 on the fractional tissue oxygen extraction--as measured by near-infrared spectroscopy--in neonates during the first days of life. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(2):128-34.
- Verhoeven FA, Moerings EP, Lamers JM, Hennemann G, Visser TJ, Everts ME. Inhibitory effects of calcium channel blockers on thyroid hormone uptake in neonatal rat cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281(5):H1985-91.
- Verhoeven FA, Van der Putten HH, Hennemann G, Lamers JM, Visser TJ, Everts ME. Uptake of triiodothyronine and triiodothyroacetic acid in neonatal rat cardiomyocytes: effects of metabolites and analogs. *J Endocrinol.* 2002;173(2):247-55.
- Vigouroux E. Dynamic study of post-natal thyroid function in the rat. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1976;83(4):752-62.

- Vigouroux E, Clos J, Legrand J. Uptake and metabolism of exogenous and endogenous thyroxine in the brain of young rats. *Horm Metab Res.* 1979;11(3):228-32.
- Vigouroux E, Rostaqui N. Particular aspects of thyroid function development in the postnatal rat with special reference to interrelationships between mother and young. *Reprod Nutr Dev.* 1980;20(1B):209-15.
- Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14(12):1143-52.
- Walther FJ, Benders MJ, Leighton JO. Early changes in the neonatal circulatory transition. *J Pediatr.* 1993;123(4):625-32.
- Walther FJ, Siassi B, Wu PY. Echocardiographic measurement of left ventricular stroke volume in newborn infants: a correlative study with pulsed Doppler and M-mode echocardiography. *J Clin Ultrasound.* 1986;14(1):37-41.
- Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM. Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20(2):272-9.
- Weller A, Rozin A, Goldstein A, Charpak N, Ruiz-Pelaez JG, Figueroa de Calume Z, Charpak Y, Sack J. Longitudinal assessment of pituitary-thyroid axis and adrenal function in preterm infants raised by 'kangaroo mother care'. *Horm Res.* 2002;57(1-2):22-6.
- Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L. Reference ranges for thyrotropin in the serum of full-term neonates--compared with the ranges for full-term neonates with various post-partial adaptation disorders, and premature neonates. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1993;31(1):35-9.
- Williams JB. Adverse effects of thyroid hormones. *Drugs Aging.* 1997;11(6):460-9.
- Wong FY, Leung TS, Austin T, Wilkinson M, Meek JH, Wyatt JS, Walker AM. Impaired autoregulation in preterm infants identified by using spatially resolved spectroscopy. *Pediatrics.* 2008;121(3):e604-11.
- Wyatt JS. Cerebral oxygenation and haemodynamics in the foetus and newborn infant. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1997;352(1354):697-700.
- Wyatt JS. Noninvasive assessment of cerebral oxidative metabolism in the human newborn. *J R Coll Physicians Lond.* 1994;28(2):126-32.
- Yagasaki H, Kobayashi K, Nemoto A, Naito A, Sugita K, Ohyama K. Late-onset circulatory dysfunction after thyroid hormone treatment in an extremely low birth weight infant. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(1-2):153-8.

- *Yeung MY, Smyth JP. Hormonal factors in the morbidities associated with extreme prematurity and the potential benefits of hormonal supplement. Biol Neonate. 2002;81(1):1-15.*
- *Zucchelli GC, Pilo A, Chiesa MR, Masini S. Systematic differences between commercial immunoassays for free thyroxine and free triiodothyronine in an external quality assessment program. Clin Chem. 1994;40(10):1956-61.*





## **ANEXO**



## ANEXO

### ANEXO I. Hormonas tiroideas. Unidades de medida y conversión.

#### Unidades de concentración sérica de hormonas tiroideas

TSH		
$\mu\text{UI/mL}$	$\longleftrightarrow \times 1$	$\text{mUI/L}$
T <sub>4</sub> total		
$\mu\text{g/dL}$	$\longrightarrow \times 12,87$	$\text{nmol/L}$
$\text{nmol/L}$	$\longrightarrow \times 0,0777$	$\mu\text{g/dL}$
T <sub>4</sub> libre		
$\text{ng/dL}$	$\longrightarrow \times 12,87$	$\text{pmol/L}$
$\text{pmol/L}$	$\longrightarrow \times 0,0777$	$\text{ng/dL}$
T <sub>3</sub>		
$\text{ng/dL}$	$\longrightarrow \times 0,0154$	$\text{nmol/L}$
$\text{nmol/L}$	$\longrightarrow \times 65,1$	$\text{ng/dL}$

## ANEXO II. Niveles de clasificación del cuidado neonatal.

Informe de trabajo de la Asociación Británica de Medicina Perinatal y Enfermería Neonatal<sup>315</sup>.

### NIVEL 1

- Pacientes con asistencia ventilatoria (incluye presión positiva intermitente en la vía aérea, ventilación obligatoria intermitente, y presión positiva constante en la vía aérea) y las primeras 24 horas tras su suspensión.
- Menores de 27 semanas de gestación en las primeras 48 horas tras el nacimiento.
- Menores de 1000g al nacimiento durante las primeras 48 horas de vida.
- Aquellos que requieran cirugía mayor urgente, durante todo el periodo preoperatorio y el las 48 horas del postoperatorio.
- El día en que un paciente fallece.
- Al ser transportado por un equipo con personal médico y de enfermería.
- Pacientes con diálisis peritoneal.
- Pacientes que requieren transfusión de sangre como complicación por otra enfermedad.
- Aquellos con enfermedad respiratoria grave en las primeras 48 horas de vida, con  $FiO_2 > 0,6$ .
- Pacientes con apnea recurrente que necesitan frecuentemente alguna intervención; por ejemplo más de 5 estimulaciones en 8 horas o reanimación con ventilación con presión positiva intermitente 2 o más veces en 24 horas.
- Pacientes con importante soporte circulatorio; por ejemplo con inotrópicos, 3 o más infusiones de coloide en 24 horas, o infusión de prostaglandina.

### NIVEL 2

- Pacientes con nutrición parenteral total.
- Pacientes que padecen convulsiones.
- Pacientes transportados exclusivamente por una enfermera neonatal bien entrenada.
- Pacientes con una vía arterial o tubo de drenaje torácico.
- Pacientes con enfermedad respiratoria en las primeras 48 horas de vida, que requieran una  $FiO_2$  0,4-0,6.

- Pacientes con apnea recurrente que requiera estimulación hasta 5 veces en un intervalo de tiempo de 8 horas o reanimación con ventilación con presión positiva intermitente.
- Pacientes que precisen una única transfusión de sangre.
- Tras las 48 horas de un postoperatorio, cuando se realicen procedimientos complejos por parte de enfermería.
- Pacientes con traqueostomía durante las 2 primeras semanas.

## **NIVEL DE CUIDADOS ESPECIALES**

- Pacientes que requieran monitorización continua de la respiración o frecuencia cardíaca o transductores transcutáneos.
- Pacientes con suplementos de oxígeno.
- Tras 2 semanas de la realización de una traqueostomía.
- Pacientes que reciben glucosa o solución de electrolitos iv.
- Pacientes alimentados mediante sonda.
- Pacientes que han sido sometidos a cirugía menor en las 24 horas previas a la intervención.
- Pacientes que requieran cuidados paliativos, salvo en el día de fallecimiento.
- Pacientes en aislamiento.
- Pacientes con fototerapia.
- Pacientes con monitorización especial; por ejemplo, con determinaciones frecuentes de glucosa o bilirrubina.
- Pacientes que precisan supervisión constante; por ejemplo, hijos de madres consumidoras de drogas de abuso.
- Pacientes con antibióticos.

## ANEXO III. Consentimiento informado para la fase 1 del estudio.

### HOJA DE INFORMACIÓN PARA PADRES/TUTORES

---

#### Código del Proyecto : 1 R01 NS45109-01A1

**Documento de Consentimiento Informado para Participar en el protocolo que se a va realizar en el Servicio de Neonatología. Hospital Universitario LA PAZ. Madrid, España como parte de un Proyecto Multicéntrico.**

**Título del Proyecto : Fase 1 del Estudio sobre Hormonas Tiroideas en Niños Prematuros .**

**Promotor del Proyecto: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS (Instituto Nacional de Déficits Neurológicos y Accidentes Cerebro-Vasculares ) del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América**

---

**Nombre de el (la) niño(a) :**

---

**Domicilio:**

**Número de protocolo:**

---

**Este proyecto es un Estudio Piloto que incluye tratamientos que aún no se han incluido en los protocolos de cuidados de prematuros de muy bajo peso, pero no incluye el uso experimental de un nuevo medicamento.**

---

#### Explicación del Protocolo:

Usted ha tenido un hijo que ha nacido prematuramente.

Su hijo ha sido seleccionado para participar en el protocolo.

Este documento solicita su consentimiento para participar en el protocolo.

Su hijo ha nacido prematuramente, y uno de los riesgos a que está expuesto por ello es que el funcionamiento de su glándula tiroidea (un órgano situado en el cuello del niño) no está completamente desarrollado y no produce sus hormonas en las cantidades que necesita después de nacer. Estamos intentando averiguar si un tratamiento con las hormonas de esta glándula puede ser beneficiosa para su desarrollo y, en especial, para el de su cerebro, y lo hace sin perjudicar otros órganos y funciones. Nosotros vamos a estudiar muchos niños como el suyo con un tratamiento que emplea diferentes combinaciones de hormonas tiroideas, diferentes métodos de administración y diferentes cantidades de las mismas. Determinaremos las concentraciones de las hormonas en sangre para valorar cómo conseguir una situación comparable a la que hay en los neonatos que han nacido a término y con función normal de la glándula tiroidea. Usaremos para ello preparados que ya están autorizados y uno que es inactivo para el grupo control-con-placebo. También tomaremos una muestra de sangre y orina de la madre después del parto para evaluar la función de la glándula tiroidea materna y, si es posible, varias muestras de leche materna para estar seguros de que su dieta es la adecuada para las necesidades de su

hijo. Este estudio se va a realizar simultáneamente en varios Hospitales, de Europa y Estados Unidos, en los cuales también nacen muchos niños prematuros que tienen los mismos problemas que el suyo, de inmadurez de su glándula tiroides.

Por esto se plantea este protocolo en niños que han nacido con menos de 28 semanas de gestación, que son los que más riesgo presentan por inmadurez de su glándula tiroides. Su hijo estará en uno de los seis grupos, elegidos aleatoriamente (al azar), para recibir uno u otro tratamiento:

- Grupo Control-con-Placebo: Sin suplementación con hormonas tiroideas o con yodo, siguiendo las pautas habituales protocolizadas para el cuidado de los prematuros. + vehículo (suero diario).
- Grupo suplementado con yodo (KI) 30 µg/kg/día + Vehículo (suero diario)
- Grupo con infusión continua de T<sub>4</sub> 4 µg /kg/d T<sub>4</sub> al día + \*T<sub>3</sub> continua
- Grupo con infusión continua de T<sub>4</sub> 8 µg /kg/d T<sub>4</sub> al día + \* T<sub>3</sub> continua
- Un bolo , una vez al día de T<sub>4</sub> 4 µg /kg/d T<sub>4</sub> + \* T<sub>3</sub> continua
- Un bolo diario de T<sub>4</sub> 8 µg /kg/d T<sub>4</sub> + \* T<sub>3</sub> continua
- Duración del tratamiento: suero fisiológico, KI ó T<sub>4</sub> x 42 días \* T<sub>3</sub> continúa: 1 µg/kg/día x 14 días

Su hijo(a) recibirá los mismos cuidados tanto si se incluye en el protocolo como si no participa en él. Su hijo(a) estará incluido en el protocolo durante unas 6 semanas, más o menos. Posteriormente lo citaremos para valorar su desarrollo psicomotor a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad, y será evaluado por un psicólogo especialista en niños prematuros.

Durante el protocolo se realizarán, las siguientes evaluaciones:

- la respuesta hormonal tiroidea al tratamiento [concentraciones de T<sub>4</sub> total y libre, T<sub>3</sub> total, TSH], de la globulina transportadora de T<sub>4</sub> (TBG) y del cortisol.
- el efecto del estado nutricional de yodo – monitorizando la ingesta de yodo y el yodo urinario de los niños y sus madres– sobre las concentraciones de hormonas tiroideas y TSH.

Frecuencia: A los 0, 3, 7, 21, 42, 56 días de edad y al alta hospitalaria.

- Ultrasonido craneal para determinar lesión de la sustancia blanca cerebral y lesiones hemorrágicas, leucomalacia periventricular (PVL) o hidrocefalia, a realizar previa al alta hospitalaria.
- Ecocardiografía para determinar función cardíaca y monitorización del flujo sanguíneo y oxigenación cerebral por medio de espectroscopia cercana al infrarrojo, técnica fotométrica absolutamente inocua.

Frecuencia: A los 0, 3, 7, 21, 42 y 56 días de edad.

### Posibles beneficios:

Con su colaboración se podrá aclarar el metabolismo de las hormonas de la glándula tiroides en los niños muy inmaduros y posibles pautas de tratamiento que corrijan las consecuencias de su inmadurez. Toda esta información podrá mejorar el cuidado futuro de estos niños. Participando en este protocolo, Ud. contribuirá a que



podamos establecer si alguno de estos tratamientos mejora el desarrollo de su cerebro y contribuye a un mejor crecimiento. Si su hijo(a) queda incluido en el grupo de prematuros que no reciben hormonas ni yodo, recibirá los mismos tratamientos protocolizados que los demás niños, pero tendrán el beneficio añadido de un seguimiento pormenorizado de su función tiroidea y un seguimiento detallado de su desarrollo neurológico.

### **Posibles molestias, riesgos y/o acontecimientos adversos:**

Para evitarle molestias a su hijo(a), nosotros intentaremos que las extracciones de sangre se realicen al mismo tiempo que las extracciones rutinarias necesarias para los controles y tratamientos protocolizados que necesite mientras esté ingresado en la Unidad de Neonatología. Su hijo(a) estará continuamente controlado por el médico y la enfermera que le serán asignados mientras necesite tratamientos en la Unidad de Neonatología, por si aparecieran algunos problemas que pudieran estar relacionados con este tratamiento. No es probable que se produzca algún problema o molestia relacionados con los diferentes tratamientos, pero estaremos muy atentos ante cualquier eventualidad que no se relacione directamente con su prematuridad. En caso de la más mínima duda al respecto, este se interrumpirá de inmediato.

### **Costes:**

Mientras el niño esté en el protocolo, todos los tratamientos, las evaluaciones de su desarrollo y las visitas de revisión están incluidos en los gastos del Hospital y no tendrá ningún gasto adicional.

### **Confidencialidad:**

El monitor (es), el auditor (es), y el CEIC tendrán garantizado el libre acceso a la historia clínica original del sujeto para la verificación de los procedimientos y/o datos del protocolo. Los documentos que identifiquen al sujeto serán confidenciales y no estarán a disposición pública. Si se publican los resultados del protocolo, la identidad del sujeto será confidencial. Este consentimiento y todos los datos médicos de su hijo relacionados con este estudio estarán guardados por los responsables del mismo. Se le entregará personalmente una copia de este documento. En todo caso, se cumplirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

### **Participación voluntaria**

- Su firma indica que usted entiende este documento y que acepta libremente que su hijo(a) participe en este proyecto. Su hijo(a) no estará incluido si usted no quiere.
- Usted tiene la posibilidad de consultar con otras personas, (familiares, amigos, médico de familia, etc.) antes de otorgar su consentimiento
- También, en cualquier momento, los médicos pueden decidir que su hijo(a) no debe seguir con el tratamiento, si encuentran alguna causa médica para ello.

- Este proyecto tiene carácter voluntario, tanto para su participación en el mismo, como para retirarse en cualquier momento sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento.
- Usted será informado en todo momento si se dispone de nueva información que pueda ser relevante para la decisión de continuar participando en el proyecto.
- Usted podrá contactar con la persona o personas responsables (Jefe del Servicio, Dr. José Quero Jiménez o con la Dra. Susana Ares Segura, Investigadores principales) para obtener información adicional acerca del proyecto y de los derechos de los sujetos y en caso de perjuicios relacionados con el tratamiento.

## **SEGURO OBLIGATORIO**

Existe una póliza nº 130/001/003632, de la compañía HDI HANNOVER INTERNACIONAL, suscrita por los investigadores a través del Colegio de Médicos de Madrid, y que cumple lo establecido en la legislación vigente (Ley 25/90, del medicamento y RD 561/93)

**Según la legislación vigente se notificará al Ministerio Fiscal el inicio del estudio**

## **CONSENTIMIENTO DEL PADRE, MADRE O TUTOR**

**Título del Protocolo: Fase 1 del Estudio sobre Hormonas Tiroideas en Niños Prematuros .**

**Promotor : The National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS (Instituto Nacional de Déficit Neurológicos y Accidentes Cerebro- Vasculares ) de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América**

**Yo (nombre y apellidos)**

.....

**En calidad de (relación con el**

**participante).....**

**He leído la hoja de información que se me ha entregado**

**He podido hacer preguntas sobre el protocolo**

**He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas**

**He recibido suficiente información sobre el protocolo**

**He tenido tiempo suficiente para considerar la participación de mi representado**

**He hablado con (nombre del**

**médico).....**

**Comprendo que la participación es voluntaria**

**Comprendo que puede retirarse del protocolo**

1. Cuando quiera
2. sin tener que dar explicaciones
3. sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Y presto mi conformidad con que (nombre del

participante).....

**Participe en el protocolo**

Fecha

Nombre de la persona que firma el consentimiento ( padre/madre responsable legal del niño)	Firma del padre/madre del niño
Nombre de la persona que recoge el consentimiento	Firma de la persona que recoge el consentimiento
Dra. Susana Ares Segura	Firma del médico

## ANEXO IV. Consentimiento informado para la fase 2 del estudio

### HOJA DE INFORMACIÓN PARA PADRES/TUTORES

---

**Documento de Consentimiento Informado para Participar en el protocolo que se a va realizar en el Servicio de Neonatología. Hospital Universitario LA PAZ. Madrid, España.**

**Título: Función tiroidea en recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer: Estudio de los efectos hemodinámicos.**

---

**Nombre de el (la) niño(a) :**

---

**Domicilio:**

**Número de protocolo:**

---

#### **Explicación del Protocolo:**

Usted ha tenido un hijo/a que ha nacido prematuramente.

Por sus características clínicas, su hijo/a ha sido seleccionado/a para participar en este protocolo.

Este documento solicita su consentimiento para participar en el protocolo.

Por el hecho de haber nacido prematuramente su hijo/a es vulnerable de padecer situaciones clínicas derivadas de la maduración incompleta de diferentes órganos. Uno de los riesgos a los que está expuesto/a es que el funcionamiento de su glándula tiroidea (un órgano situado en el cuello) sea inadecuado por no estar completamente desarrollado, con la consecuencia de no producir sus hormonas en las cantidades que necesita después de nacer. Estas hormonas producidas por la glándula tiroides tienen efectos muy diversos en todo el organismo. Estamos intentando averiguar si el estado de funcionamiento de dicha glándula afecta, entre otros, a la función del corazón en los niños prematuros, los cuales muy a menudo, y por diferentes circunstancias, padecen insuficiencia cardíaca. Nosotros vamos a estudiar muchos niños como el suyo, determinaremos las concentraciones de las hormonas en sangre para valorar cómo conseguir una situación comparable a la que hay en los bebés que han nacido a término y por tanto, con función normal de la glándula tiroides. Además, realizaremos estudios repetidos de ecografía cardíaca que nos permitirá hacer una valoración de la función del corazón durante las primeras semanas de vida de su hijo/a. Para complementar el estudio de la función del corazón y cómo éste distribuye el flujo de sangre y oxígeno a otros órganos, coincidiendo con la fecha de extracción de sangre para el estudio hormonal y con la ecografía, monitorizaremos el flujo sanguíneo y la oxigenación de un órgano esencial: el cerebro. Para ello utilizaremos un aparato denominado NIRS, técnica absolutamente inocua que

consiste en un sensor que detecta la concentración de hemoglobina oxigenada del cerebro, el cual se posicionará sobre la frente de su hijo/a durante un periodo no superior a 4 horas, en cada día de estudio. También tomaremos una muestra de sangre y orina de la madre después del parto para evaluar la función de la glándula tiroidea materna y, si es posible, varias muestras de leche materna para estar seguros de que su dieta es la adecuada para las necesidades de su hijo.

Su hijo(a) recibirá los mismos cuidados tanto si se incluye en el protocolo como si no participa en él. Su hijo(a) estará incluido en el protocolo durante unas 6 semanas, más o menos. Posteriormente lo citaremos para valorar su desarrollo psicomotor a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad, y será evaluado por un psicólogo especialista en niños prematuros.

Durante el protocolo se realizarán, las siguientes evaluaciones:

- valoración función hormonal tiroidea: concentraciones de  $T_4$  total y libre,  $T_3$  total, TSH, de la globulina transportadora de  $T_4$  (TBG) y del cortisol.
- el efecto del estado nutricional de yodo – monitorizando la ingesta de yodo y el yodo urinario de los niños y sus madres– sobre las concentraciones de hormonas tiroideas y TSH.
- Ultrasonido craneal para determinar lesión de la sustancia blanca cerebral y lesiones hemorrágicas, leucomalacia periventricular o hidrocefalia, a realizar previa al alta hospitalaria.
- -Ecocardiografía para determinar función cardíaca
- Monitorización del flujo sanguíneo y oxigenación cerebral por medio de NIRS

Frecuencia: A los 0, 3, 7, 21, 42 y 56 días de edad.

#### **Posibles beneficios:**

Con su colaboración su hijo/a contribuirá al conocimiento del metabolismo de las hormonas de la glándula tiroides y su participación en la función del corazón en los niños muy inmaduros. Esto permitirá en un futuro ampliar el espectro de tratamiento de los prematuros extremos, disminuyendo factores de riesgo de que desarrollen fases de descompensación o insuficiencia cardíaca. Toda esta información podrá mejorar el cuidado futuro de estos niños. Participando en este protocolo, Uds. contribuirán a que podamos establecer causas potencialmente tratables o predecibles de insuficiencia cardíaca en los niños nacidos con prematuridad extrema, circunstancia que puede ser grave. Indirectamente, por la mejoría de la circulación de la sangre y del oxígeno por el cerebro, o directamente, por el efecto mismo de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo de dicho órgano, asegurarnos de que existe un adecuado funcionamiento del tiroides en estos pacientes va a contribuir al mejor desarrollo de su cerebro y contribuye a un mejor crecimiento. Por tanto, participando en este estudio su hijo tendrá el beneficio añadido de un seguimiento pormenorizado de su función tiroidea, cardíaca y un seguimiento detallado de su desarrollo neurológico.

**Posibles molestias, riesgos y/o acontecimientos adversos:**

Para evitarle molestias a su hijo(a), nosotros intentaremos que las extracciones de sangre se realicen al mismo tiempo que las extracciones rutinarias necesarias para los controles y tratamientos protocolizados que necesite mientras esté ingresado en la Unidad de Neonatología. En caso de detectarse anomalía en la función de la glándula tiroides, es decir, alteraciones en los valores hormonales objeto de estudio, se iniciaría el tratamiento pertinente suplementario, según los protocolos de tratamiento rutinarios.

**Costes:**

Mientras el niño esté en el protocolo, todos los tratamientos, las evaluaciones de su desarrollo y las visitas de revisión están incluidos en los gastos del Hospital y no tendrá ningún gasto adicional.

**Confidencialidad:**

El monitor (es), el auditor (es), y el CEIC tendrán garantizado el libre acceso a la historia clínica original del sujeto para la verificación de los procedimientos y/o datos del protocolo. Los documentos que identifiquen al sujeto serán confidenciales y no estarán a disposición pública. Si se publican los resultados del protocolo, la identidad del sujeto será confidencial. Este consentimiento y todos los datos médicos de su hijo relacionados con este estudio estarán guardados por los responsables del mismo. Se le entregará personalmente una copia de este documento. En todo caso, se cumplirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal

**Participación voluntaria**

- Su firma indica que usted entiende este documento y que acepta libremente que su hijo(a) participe en este proyecto. Su hijo(a) no estará incluido si usted no quiere.
- Usted tiene la posibilidad de consultar con otras personas, (familiares, amigos, médico de familia, etc.) antes de otorgar su consentimiento
- Este proyecto tiene carácter voluntario, tanto para su participación en el mismo, como para retirarse en cualquier momento sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento.
- Usted será informado en todo momento si se dispone de nueva información que pueda ser relevante para la decisión de continuar participando en el proyecto.
- Usted podrá contactar con la persona o personas responsables (Dr. Fernando Cabañas, Dra Ruth Solana, Dra Adelina Pellicer o con la Dra. Susana Ares) para obtener información adicional acerca del proyecto y de los derechos de los sujetos.

<b>CONSENTIMIENTO DEL PADRE, MADRE O TUTOR</b>
--

**Título del Protocolo: Función tiroidea en recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer: Estudio de los efectos hemodinámicos.**

**Yo (nombre y apellidos)**

.....

**En calidad de (relación con el**

**participante).....**

**He leído la hoja de información que se me ha entregado**

**He podido hacer preguntas sobre el protocolo**

**He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas**

**He recibido suficiente información sobre el protocolo**

**He tenido tiempo suficiente para considerar la participación de mi representado**

**He hablado con (nombre del**

**médico).....**

**Comprendo que la participación es voluntaria**

**Comprendo que puede retirarse del protocolo**

**4. Cuando quiera**

**5. sin tener que dar explicaciones**

**6. sin que esto repercuta en sus cuidados médicos**

**Y presto mi conformidad con que (nombre del**

**participante).....**

**participe en el protocolo**

**Fecha**

Nombre de la persona que firma el consentimiento ( padre/madre responsable legal del niño)	Firma del padre/madre del niño
Nombre de la persona que recoge el consentimiento	Firma de la persona que recoge el consentimiento

